Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cervós-Navarro)

COMPUTERSIMULATION DER CEREBRALEN HÄMODYNAMIK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Emanuel Fritschka
aus Erlangen

1976

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cervós-Navarro)

COMPUTERSIMULATION DER CEREBRALEN HÄMODYNAMIK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Emanuel Fritschka
aus Erlangen

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. F.Matakas
Korreferent: Professor Dr. Dr. R. Wüllenweber

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.8.1976

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG	1
B	CSMP-SIMULATION KONTINUIERLICHER SYSTEME	3
C	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES MODELLS	6
1.	Das Phänomen der Autoregulation	6
1.1.	Definition	6
1.2.	Empirische Befunde	6
1.3.	Mechanismus der Autoregulation	8
2.	Normalbereich und Grenzen der Autoregulationsfähigkeit	11
2.1.	Autoregulation und Hypotension	12
2.2.	Autoregulation und Hypertension	15
2.3.	Autoregulationsniveau	15
3.	Der Einfluß des $PaCO_2$ auf den CBF	17
3.1.	Vasodilatation und Vasokonstriktion	17
3.2.	Gefäßsensibilität gegenüber CO_2-Veränderungen	17
3.3.	Die CO_2-Antwortkurve	18
3.4.	Die Abhängigkeit der Autoregulationsniveaus vom $PaCO_2$	20
4.	Der Einfluß des Venendrucks auf den CBF	23
5.	Der Einfluß des intrakraniellen Drucks auf den CBF und den arteriellen Druck	27
6.	Der zerebrale Gefäßwiderstand	31
D	MATHEMATISCHER TEIL	34
1.	Allgemeine Gesetzmäßigkeiten des CBF	34
1.1.	Hämodynamische Grundlagen	34
1.2.	Anwendung der hämodynamischen Gesetze auf den Hirnkreislauf	35
1.2.1.	Perfusionsdruck	35
1.2.2.	Venendruck	36
1.2.3.	Intrakranieller Druck	36
1.3.	CO_2-Druck	37
2.	Aufbau des kybernetischen Modells	37
2.1.	Beschreibung der Funktionen	37
2.2.	Spezifizierung der Formeln	39
2.3.	CSMP-Modell	47
2.4.	Ergebnisse	48

Seite

E DISKUSSION 60

1. Auswertung der Computersimulation der Autoregulation des CBF 60

1.1. Autoregulationskurve bei $PaCO_2$ = 40 mmHg 60

1.2. Autoregulationskurven bei $PaCO_2$ 20 - 90 mmHg 63

2. CO_2-Antwortkurven der Hirndurchblutung 64

2.1. CO_2-Antwortkurven bei normotonen Blutdrücken 68

2.2. CO_2-Antwortkurven bei hyper- und hypotonen Blutdrucken 69

2.3. Die Steigung der CO_2-Antwortkurven als Funktion des $PaCO_2$ 70

2.4. Die maximale CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße als Funktion vom Perfusionsdruck 74

2.5. Der Widerstand (CVR) als Funktion des $PaCO_2$ und des Perfusionsdrucks 77

2.6. Die maximalen CVR-Werte als Funktion des Perfusionsdrucks 81

2.7. Die Leitfähigkeit als Funktion von $PaCO_2$ und PP 83

F ZUSAMMENFASSUNG 86

LITERATURVERZEICHNIS 89

ABKÜRZUNGEN

CBF = Hirndurchblutung (ml/100g Hirngewebe·min)

PP = Perfusionsdruck (mmHg)

SAP = mittlerer arterieller Systemdruck (mmHg)

PV = pialer Venendruck (mmHg)

CVP = zentraler Venendruck (mmHg)

ICP = intrakranieller Druck (mmHg)

PCSF = Liquordruck (mmHg)

$PaCO_2$ = arterieller CO_2-Druck (mmHg)

CVR = zerebraler Gefäßwiderstand $\left(\frac{mmHg \cdot 100g \cdot min}{ml}\right)$

L = Leitfähigkeit $\left(\frac{ml}{mmHg \cdot 100g \cdot min}\right)$

CSMP = Continuous System Modeling Program

PRINT = Ausgabe des Zeilendruckers IBM 1053 (Printer) einer IBM 1800 Anlage

PLOT = Ausgabe des Zeichengerätes IBM 1627 (Plotter) einer IBM 1800 Anlage

Arabische Ziffern im Text und in den Legenden der Abbildungen, bzw. Tabellen, beziehen sich auf das alphabetisch geordnete und fortlaufend numerierte Literaturverzeichnis.

A EINLEITUNG

Die Hirndurchblutungsgröße (CBF) unterliegt vor allem dem Einfluß des Perfusionsdrucks (Arterieller Mitteldruck - Venendruck) einerseits und dem CO_2-Druck des arteriellen Blutes ($PaCO_2$) andererseits. Bei intakten intrakraniellen Gefäßen geschieht die Aufrechterhaltung eines bestimmten Durchblutungsniveaus durch den Autoregulationsmechanismus. Dieser wirkt über Veränderung des Gefäßinnenradius, was gleichbedeutend ist mit einer Widerstandsregelung. Weitere bestimmende Faktoren sind u.a. der intrakranielle Druck (ICP) und der CO_2-Druck des Parenchyms. Der Einfluß der genannten Faktoren auf die Hirndurchblutung ist experimentell gut dokumentiert. Spärlich sind jedoch aus technischen Gründen die Versuchsanordnungen, welche mehrere dieser Parameter gleichzeitig gemessen haben. Deshalb fehlen umfassende Angaben sowohl über die Perfusionsdruckabhängigkeit der Hirndurchblutung bei beliebigen CO_2-Drucken unter gleichzeitiger Angabe des zerebralen Gefäßwiderstandes bzw. der Leitfähigkeit, als auch Angaben über die Veränderung der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ bei beliebigen Perfusionsdrucken.

Die vorliegende Arbeit versucht diese offene Problematik mit Hilfe mathematisch-kybernetischer Methoden zu lösen. Im einzelnen waren die Fragestellungen dabei folgende:

1. Kann die Größe der Hirndurchblutung allein durch Kenntnis der Abhängigkeit des CBF vom Perfusionsdruck und der Beziehung von CBF und CO_2-Druck hinreichend genau berechnet werden? Können Formeln gefunden werden, welche das komplette Autoregulationssystem beschreiben? Kann das Autoregulationssystem also in ein mathematisches System übertragen werden? Wenn ja, kann dann durch Computersimulation tierexperimentelles Arbeiten erleichtert werden?

2. Welche Charakteristik zeigt die CO_2-Sensibilität der intrakraniellen Widerstandsgefäße bei unterschiedlichen Perfusionsdrucken? Dabei ist die CO_2-Sensibilität als Steigung der CO_2-Antwortkurven des CBF bei konstantem Perfusionsdruck definiert.

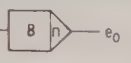
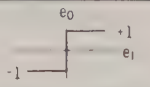
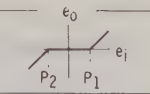
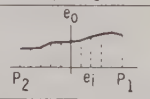
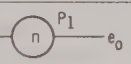
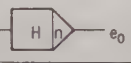
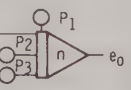
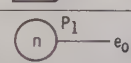
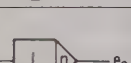
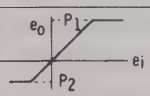
Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es also, ein komplexes mathematisches Modell vorzustellen, welches die Interaktion der Parameter beschreibt, die hauptsächlich Einfluß auf die Größe der Hirndurchblutung nehmen. Bisher ist wohl noch kein ähnlicher Versuch unternommen worden, sieht man von dem Modell von HIMWICH und CLARKE (92) ab, welches die Verteilung des Blutes in den basalen Hirngefäßen beschreibt. Die vorliegende Computersimulation wurde mit Hilfe des in der medizinischen Forschung bisher noch kaum verwandten Continous-System-Modelling-Program (CSMP) durchgeführt, welches in Teil B kurz vorgestellt wird. Der Teil C enthält die experimentellen physiologischen Grundlagen des Modells, während unter D die mathematischen Grundlagen und der Aufbau des kybernetischen Modells im einzelnen erläutert werden. Ebenfalls werden im Teil D die Ergebnisse der Simulationsläufe dargelegt. Unter Abschnitt E wird dann die Auswertung der Simulationsergebnisse im Literaturvergleich vorgenommen. Dabei wird insbesondere die Richtigkeit der Modellvorstellung kritisch überprüft, bevor an den rechnerisch gewonnenen Informationen weitere Überlegungen anknüpfen. Der Teil F enthält schließlich eine kurze Zusammenfassung des Ganges der Arbeit und ihrer Ergebnisse. Das vorliegende Grundmodell der Hirndurchblutung ist als Teil des umfassenderen Vorhabens anzusehen, den pathophysiologischen Mechanismus des Hirnoedems durch richtige, vereinfachende Modellierung der beteiligten Parameter mathematisch zu erfassen und mit Hilfe von elektronischen Rechenanlagen zu simulieren.

B CSMP-SIMULATION KONTINUIERLICHER SYSTEME

Die Anwendung des CSMP (Continous System Modelling Program) zur Simulation kontinuierlicher Systeme mit dem Digital-Computer ist in der medizinischen Forschung relativ unbekannt. Das CSMP vereint auf programmtechnischem Weg die Vorteile analoger und digitaler Rechner, indem es erlaubt, den Digitalrechner wie einen Analogrechner zu benutzen (51,96,97,100,101,203,239). Das Programm enthält einen Satz von 34 Funktionsblöcken und dazu die Möglichkeit, Funktionen zu definieren, die den speziellen Erfordernissen eines Simulationsproblems entsprechen. Die Funktionen umfassen die üblichen Komponenten eines Analogrechners, wie Integratoren und Relais, dazu aber eine große Anzahl spezieller Funktionen, wie Verzögerungsglieder, Halteglieder usw. (Abb. 1). Dazu kommen die FORTRAN-Funktionen Tangens, Kosinus etc. Durch Definition von Funktionsblöcken, entweder durch FORTRAN-Programme oder durch Zusammenfassung bereits existierender Funktionen zu einem größeren Funktionsblock, können sehr komplexe nicht lineare und zeitabhängige Probleme dargestellt werden (101).

Das CSMP besitzt folgende Vorteile:

- Die Eingabesprache ist anwendungsorientiert und von freiem Format.
- Ein Problem kann direkt vom Blockschaltbild oder Differentialgleichungssystem aufbereitet werden.
- Bis auf wenige Ausnahmen können FORTRAN-Anweisungen mit den Simulationsanweisungen des CSMP vermischt werden.
- Das Integrationsverfahren kann unter mehreren Möglichkeiten, die das Programm vorsieht, ausgewählt werden.

ELEMENT TYPE	LANGUAGE SYMBOL	DIAGRAMMATIC SYMBOL	DESCRIPTION
BANG-BANG	B		
DEAD SPACE	D		
FUNCTION GENERATOR	F		
GAIN	G		$e_0 = P_1 e_i$
HALF POWER	H		$e_0 = \sqrt{e_i}$ SQUARE ROOT
INTEGRATOR	I		$e_0 = P_1 + \int (e_1 + e_2P_2 + e_3P_3)\,dt$
JITTER	J		RANDOM NUMBER GENERATOR BETWEEN ±1
CONSTANT	K		$e_0 = P_1$
LIMITER	L		

n REPRESENTS THE BLOCK NUMBER

Abb. 1: CSMP-Funktionselemente (Auswahl)(101).

- Jede der möglichen Angaben erfolgt automatisch in einem festen Format.
- Der Benutzer kann den 34 CSMP-Funktionsblöcken eigene hinzufügen.

- Alle Simulationsläufe sind beliebig oft reproduzierbar.
- Die gesamte CSMP-Simulation kann durch wenige FORTRAN-Anweisungen gesteuert werden (101).

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Natur des Digitalrechners gegenüber dem Analogrechner:

- Genauigkeit
- Keine Normierungsschwierigkeiten durch die Gleitkommadarstellung
- Gute Speichermöglichkeiten

Nachteile ergeben sich durch die lange Rechenzeit des in diskreten Schritten arbeitenden Digitalrechners bei Vorgabe von sehr kleinen Integrationsintervallen.

Die Anwendung des CSMP erforderte für das vorliegende Simulationsmodell der Hirndurchblutung folgendes Vorgehen:

1. Sammlung experimentell gefundener Zusammenhänge.
2. Formulierung von prinzipiellen Zusammenhängen unter Verzicht auf unwesentliche Faktoren (Beschreibung des realen Systems).
3. Mathematische Formulierung der Beziehungen in Gleichungen (Modellierung des realen Systems).
4. Fixierung der Systemparameter (Variable, Konstante, Funktionen).
5. Übertragung der Gleichungen auf den Rechner mit Hilfe des CSMP.
6. Analyse der Simulationsergebnisse und Analogieschlüsse auf die Realität.

Änderungen der Modellkonfiguration und der Systemparameter können während der Simulationsläufe über keyboard eingegeben werden. Die geänderte Blockkonfiguration kann über Datenkarten aktuell entnommen werden. Genauere programmtechnische Beschreibungen finden sich bei anderen Autoren (51, 97,100,101) und sollen hier nicht erneut diskutiert werden.

C PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES MODELLS

1. Das Phänomen der Autoregulation

1.1. Definition

Autoregulation der Hirngefäße bedeutet die Fähigkeit des Gehirns, seine Durchblutung trotz Veränderung des Perfusionsdrucks konstant zu halten (73,116,133). Der Perfusionsdruck ist gegeben durch die Differenz von arteriellem Systemdruck und venösem Druck.* Der Druck der V. jugularis ist < 5 mmHg und ohne Einfluß auf den CBF (173). Im folgenden wird der CBF deshalb als Funktion des arteriellen Mitteldrucks dargestellt.

1.2. Empirische Befunde

Durch die 1928 von FORBES (48) dargestellte Technik eines kraniellen Fensters gelang es 1937 FORBES (50) und FOG (43,44,45) die Reaktion der arteriellen pialen Gefäße auf Veränderungen des Blutdrucks direkt zu beobachten. Eine Senkung des Blutdrucks verursachte Gefäßerweiterung,und eine Erhöhung Konstriktion der pialen Gefäße. Diese Experimente waren die Grundlage der Erkenntnis, daß die Autoregulation durch Anpassung des Gefäßquerschnitts an den jeweils herrschenden Blutdruck bewirkt wird. Bis zu diesem Zeitpunkt galt die These von MUNROE 1783 (zit.n. 293), der zur Folge das zerebrale Blutvolumen, welches der Hirndurchblutungsgröße proportional ist, aufgrund der harten Kalotte nicht veränderbar sei. Die Hirngefäße sah man als passiv und unfähig an, ihr Kaliber aktiv zu verändern.

Mit der von KETY 1948 inaugurierten N_2O-Clearance-Methode (119), die eine quantitative Hirndurchblutungsmessung

* Zur Definition des Perfusionsdrucks vgl. Abschnitt C 4.

ermöglichte, wurde die Hirndurchblutung in der Folge wiederholt bei verschiedenen arteriellen Drucken gemessen. 1959 faßte LASSEN (135) die mit der N_2O-Methode bis dahin bei Menschen gefundenen Hirndurchblutungswerte bei verschiedenen arteriellen Blutdrucken zusammen (Abb. 2).

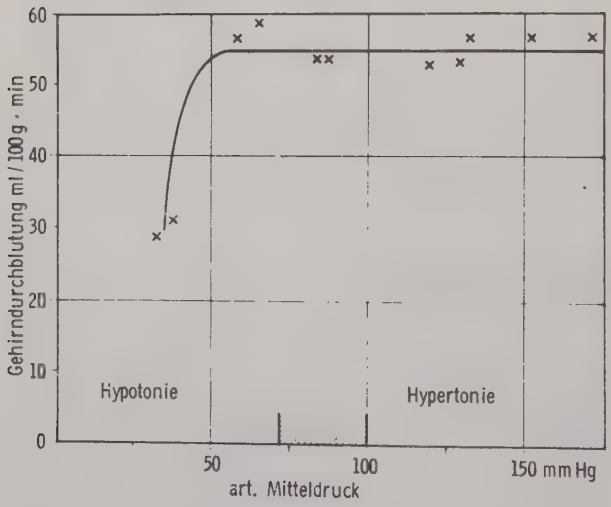


Abb. 2: Die Abhängigkeit der Gehirndurchblutung des Menschen vom mittleren arteriellen Blutdruck. Mittelwerte der experimentellen Ergebnisse verschiedener Untersucher. Die Hirndurchblutung ist bei arteriellen Mitteldrucken von 50 mmHg bis 170 mmHg konstant (135).

Dabei zeigte sich, daß der CBF zwischen arteriellen Mitteldrucken von ca. 50 mmHg bis 170 mmHg konstant war. Weitere Studien ergaben, daß weder essentieller, noch

medikamentös induzierter Hochdruck, noch der im Rahmen einer Schwangerschaftsgestose auftretende Hochdruck einen signifikanten Unterschied des cerebral blood flow (CBF) bewirken (155,173,174), verglichen mit Werten von gesunden jungen Männern und Frauen (119,151). Ebenso bewirkte mäßiger Blutdruckabfall keine Veränderung des CBF (151). Weitere Untersuchungen mit z.T. anderen Meßtechniken bestätigten später diese Ergebnisse (16,47,73,75,80, 84,85,137,138,142,200,201,236,259 u.a.).

1.3. Mechanismus der Autoregulation

Die Frage nach dem Mechanismus der Autoregulation wird kontrovers diskutiert. Auf drei wesentliche Hypothesen sei hier nur hingewiesen:

1.3.1. Die Hypothese des myogenen Mechanismus nimmt eine direkte, unvermittelte Wirkung des intravasalen Drucks auf die Gefäße an (6,32,44,46,47,138,161,236). Intravasale Druckerhöhung hat Vasokonstriktion und Druckminderung Vasodilatation der arteriellen Widerstandsgefäße zur Folge.

1.3.2. Nach der Hypothese des metabolischen Mechanismus würde ein Druckanstieg zunächst zu einer Mehrdurchblutung führen, sekundär dadurch zur vermehrten Auswaschung vasodilatatorisch wirksamer Stoffe, bis ein neues Gleichgewicht hergestellt ist, und die Gefäße sich so weit verengen, daß die Hirndurchblutung schließlich ihren alten Wert wieder erreicht hat. Umgekehrt wird bei Minderdurchblutung der Anfall eines vasodilatatorisch wirksamen Stoffes diskutiert (74,116). Gefäßerweiternd könnte der intra- oder extracelluläre pH, bzw. der Gewebs-PCO_2 wirksam sein (135,138,139,156,214,224).

1.3.3. In neuerer Zeit wird ein neuraler Einfluß auf die Autoregulation wieder diskutiert (11,22,24,25,26,49,

86,122,133,143,147,207,240 u.a.). Diese Vermutung wird durch neuroanatomische Befunde nahegelegt, welche die Innervation arterieller zerebraler Gefäße beschreiben. Histochemische Studien (27,35,36,106,114,178,184,191) beweisen die Innervation der parenchymalen arteriellen Gefäße. Elektronenmikroskopisch wurde die Innervation von intrakraniellen (115,176,208) bzw. intrazerebralen arteriellen Gefäßen sogar bis zu einem Durchmesser von 7 - 10 /u (18) nachgewiesen.

Die Frage des funktionellen Einflusses der Gefäßinnervation ist allerdings sowohl bezüglich des Einflusses der vagalen Stimulation (19,37,50,108,133,159,160 u.a.), als auch des Einflusses des Sympathikus (22,24,25,26,31,49, 108,116,122,124,126,143,147,164,240 u.a.) kontrovers. Für die vorliegende Arbeit ist in diesem Zusammenhang auch lediglich von Interesse, daß möglicherweise auf nervalem Weg die Sensibilität der Autoregulationsantwort auf intravasale Druckänderungen, sowie die Gefäßantwort auf CO_2-Druckänderungen modifiziert werden könnte. Alpha-Blocker vermindern möglicherweise die Autoregulationsantwort auf Druckerhöhungen (22,52,58,89,230). Beta-Blocker sollen vielleicht den Dilatatortonus der autoregulierenden Gefäße vermindern, wodurch die Durchblutungsgröße über eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes durch erleichterte Vasokonstriktion absinken könnte (147,230).

Ein Konzept zur Regulation der Hirndurchblutungsgröße, welches viele der oben angeführten Befunde integriert, ist das von HARPER (83), nach dem die Hirngefäße als zwei in Serie geschaltete Widerstände aufgefaßt werden, die unter unterschiedlicher Kontrolle sind. Während die extraparenchymalen Gefäße vorwiegend der sympathischen Innervation unterworfen sind, sollen die intraparenchymalen Gefäßquerschnitte weitgehend durch Produkte des zellulären

Metabolismus und der Blutgase bestimmt werden (29,30,90, 171 u.a.). Das Regulationsmodell von STONE, RAICHLE, HERNANDEZ-PÉREZ faßt die drei Faktoren: arterieller Blutdruck, CO_2-Druck und Innervation bezüglich ihrer Wirkung auf den Gefäßradius, in einem weiteren hypothetischen Schema graphisch zusammen (Abb. 3). Die Wirkung des CO_2-Drucks erfolgt danach möglicherweise über die Hemmung der Noradrenalinfreisetzung an der Gefäßwand.

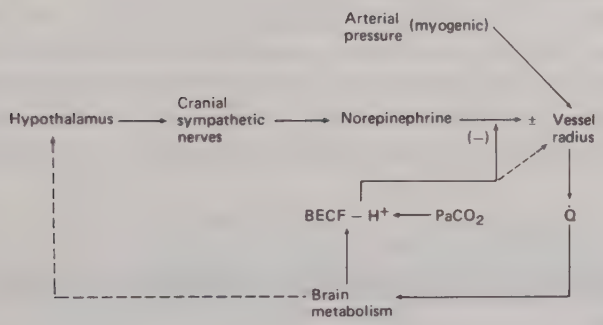


Abb. 3: Hypothetisches Modell zur Regulation der Hirndurchblutung nach STONE,RAICHLE und HERNANDEZ-PÉREZ. Der CO_2-Druck bzw. das PH der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) und der arterielle Systemdruck beeinflussen den Gefäßquerschnitt und damit das Stromzeitvolumen (Q). Ein Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration soll vielleicht die Freisetzung von Noradrenalin herabsetzen (229).

Nach kritischer Durchsicht der oben dargelegten empirischen Befunde geht das vorliegende Simulationsmodell von folgendem Ansatz aus:
Im Hinblick auf die quantitative Relation der Faktoren, welche hauptsächlich Einfluß auf die Größe der Hirndurch-

blutung nehmen, wird im folgenden zugrundegelegt, daß der Blutdruck und der CO_2-Druck die Größe der Hirndurchblutung in erster Linie bestimmen. Ein hinreichend exaktes Modell der Hirndurchblutungsverhältnisse sollte demnach durch die Simulation der Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom Blutdruck einerseits und vom CO_2-Druck andererseits gewonnen werden können. Bei der Betrachtung der Abhängigkeit des CBF vom CO_2-Druck und vom arteriellen Mitteldruck kann die Rolle der Gefäßinnervation im folgenden zunächst unberücksichtigt bleiben, da sie die experimentell gefundenen Beziehungen von CBF und Perfusionsdruck, bzw. CBF und CO_2-Druck nur mittelbar betrifft.

Die Richtigkeit dieses Ansatzes läßt sich später leicht durch Vergleich der errechneten Werte mit den im Tierversuch experimentell gefundenen quantitativen Beziehungen beurteilen. Im folgenden Teil sollen deshalb zuvor einige quantitative empirische Befunde dargestellt werden, soweit sie als Grundlagen für das Simulationsmodell von Bedeutung sind.

2. Normalbereich und Grenzen der Autoregulationsfähigkeit

LASSEN (135), der 1959 376 CBF-Messungen während medikamenteninduziertem arteriellem Bluthochdruck, bzw. Hypertension während Schwangerschafts-Toxämie und bei essentiellem Hypertonus zusammenfaßte, konnte zeigen, daß der CBF zwischen arteriellen Drucken von 50 und 170 mmHg konstant war. Unter 50 mmHg setzte ein abrupter Abfall des CBF von fast 55 ml/100g·min auf ca. 30 ml/100g·min ein. Zu einer vergleichbaren Autoregulationsbreite (Abb.4) kommt auch GOTTSTEIN (63). Dabei besteht zwischen zerebralem Gefäßwiderstand und arteriellem Mitteldruck eine lineare Beziehung (vgl. Abschnitt C 6).

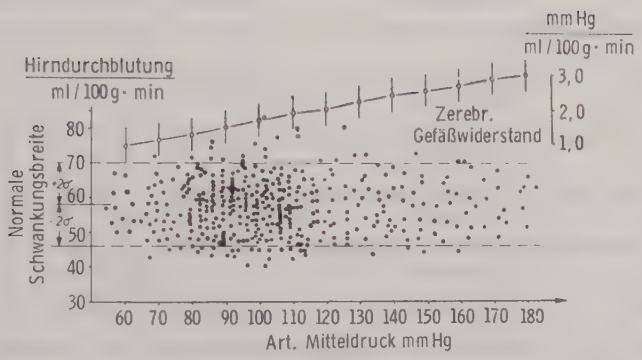


Abb. 4: Die Gehirndurchblutung von gefäßgesunden Hypo-, Normo- und Hypertonikern. Die Hirndurchblutung der Untersuchten liegt im Normbereich. Der zerebrale Gefäßwiderstand ist bei niedrigem Blutdruck klein und wächst mit steigendem Blutdruck linear an (63).

2.1. Autoregulation und Hypotension

Für den zur unteren Grenze der Autoregulationsfähigkeit korrelierten arteriellen Druck, finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Die untere Autoregulationsschwelle beträgt nach FINNERTY (39) ungefähr ein Drittel des normalen mittleren Blutdrucks. Bei einem gefäßgesunden Menschen liegt die untere Autoregulationsschwelle nach LASSEN bei 50 bis 70 mmHg (135), nach GÄNSHIRT bei 60 bis 70 mmHg (54) und nach BETZ bei 80 mmHg (11). Einen Überblick über experimentelle Befunde zur unteren Autoregulationsschwelle beim Pavian gibt Tabelle 1:

Tabelle 1: Untere Autoregulationsschwelle beim Pavian

SAP	Methode	Autor	Jahr	Lit.
65 mmHg	hämorrhagischer Schock	FITCH	1973	41
45 bis 60 mmHg	hämorrhagischer Schock	HARPER	1966	84
45 bis 60 mmHg	hämorrhagischer Schock	MILLER	1971	169
45 bis 60 mmHg	hämorrhagischer Schock	ZWETNOW	1970	261
35 mmHg	Halothan	FITCH	1973	41

Im einzelnen erscheinen die unterschiedlichen Angaben vor allem methodenbedingt zu sein. Der Vergleich von hämorrhagischer Hypotension und halothaninduzierter Hypotension ergibt eine deutlich niedrigere Autoregulationsschwelle bei halothaninduzierter Hypotension (41).
Nach anderen Autoren allerdings (63,123), soll die Autoregulationsschwelle davon unabhängig sein, ob die Blutdrucksenkung durch Medikamente oder Spinalanästhesie erzeugt wurde. Der in diesen Experimenten bei kritischer Hypotension einsetzende CBF-Abfall wird wohl am besten damit erklärt, daß eine maximal mögliche Dilatation der Hirngefäße erreicht worden ist, sodaß ein weiterer Druckabfall nicht mehr durch Dilatation der Widerstandsgefäße kompensiert werden kann. Unterhalb von 60 bis 70 mmHg wurde eine verstärkte O_2-Extraktion ($AVDO_2$) gemessen (232). Bei mittleren Blutdrucken unter 35 bis 40 mmHg entwickeln sich Symptome von O_2-Mangel: Schwindel, Schläfrigkeit, evtl. Bewußtseinsverlust (232). Bei Patienten mit unbehandelter Hypertonie liegt die untere Autoregulations-

schwelle höher als bei normotensiven (39,40,65,175, 231,232). Die Relation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruckniveau bei Hypertonikern und der unteren Grenze der Autoregulationskurve (Abb. 5) ist möglicherweise linear (232).

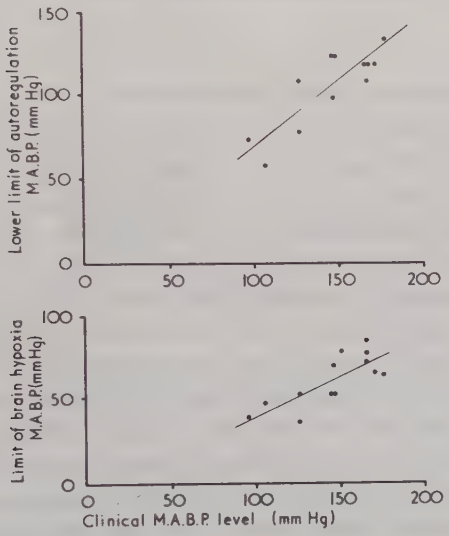


Abb. 5: Oben: Die Relation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruckniveau und der unteren Grenze der Autoregulation ist linear. Unten: Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruckniveau und dem mittleren arteriellen Blutdruck, bei dem Zeichen der O_2-Mangelversorgung des Gehirns auftraten. Die Beziehung von Hypoxieschwelle und mittlerem arteriellem Blutdruckniveau ist linear. Alle Daten beziehen sich auf Befunde beim Menschen (232).

Parallel zur Autoregulationskurve verlagert sich entsprechend der zur Aufrechterhaltung der Funktion not-

wendigen Durchblutungsgröße die Hypoxieschwelle, i.e. der zum Auftreten von Hypoxiezeichen assoziierte Druck, von 40 mmHg nach 68 mmHg SAP, wie STRANDGAARD et al. (232) bei einem Kollektiv hypertensiver Patienten 1973 zeigen konnte. Der CBF-Wert, der schon Zeichen des O_2-Mangels hervorrief, war bei den Hypertonikern durchschnittlich 73% des normalen CBF, während er bei Kontrollpersonen 66% des normalen CBF betrug (39,232).

2.2. Autoregulation und Hypertension

Von klinischer Relevanz ist auch die obere Grenze der Autoregulationsfähigkeit, u.a. hinsichtlich der akuten hypertensiven Enzephalopathie (14,142). Diese ist möglicherweise gleichbedeutend mit dem Verlust der Vasokonstriktionsfähigkeit jenseits der Druckwerte, bei denen eine maximale Vasokonstriktion eintritt. Die obere Grenze der Autoregulation wird nach LASSEN und AGNOLI (142) als das sogenannte "breakthrough of autoregulation" bezeichnet. Das Phänomen wurde für Versuchstiere (34,84, 233,236,242) und für den Menschen (2,38,95,158,183,188, 225,226,232 u.a.) vielfach beschrieben. Jenseits der Grenze kann ein Zusammenbruch der Bluthirnschranke erfolgen (77,78,111). Als Ursache wird ein Spasmus der Arteriolen (ultimate effort), der zu einer kritischen Hypoperfusion führt, diskutiert (233). Denkbar ist auch eine fokale Überdehnung von Arteriolenwänden durch überhöhten transmuralen Druck (14,142,233).

2.3. Autoregulationsniveau

Normalwerte: Die quantitative Messung der Hirndurchblutung führt bekanntlich in Abhängigkeit von Methodik und Substrat (graue oder weiße Substanz) zu relativ differenten Angaben in ml/min.100g Gewebe.

Tabelle 2: Einige Meßwerte der Hirndurchblutungsgröße (CBF in ml/min·100g).

AUTOR	METHODE	JAHR	CBF	VP
KETY u. SCHMIDT (119)	original N_2O-Meth.	1948	54,0	Mensch
SCHEINBERG u. STEAD (209)	modifizierte N_2O-Meth.	1949	64,7	Mensch
BERNSMEIER u. SIEMONS (8)	modifizierte N_2O-Meth.	1953	58,3	Mensch
HARPER (80)	modifizierte N_2O-Meth.	1965	50 bis 55	Mensch
LASSEN u. MUNCK (134)	Krypton 85 Saturationsmeth.	1955	51,9	Mensch
GOTOH et al. (57)	H_2-Inhalation	1966	37 bis 78	Mensch
HERRSCHAFT (91)	Xenon Desaturationsmeth.	1973	56,5	Mensch

Umgerechnet ergibt sich für das Gehirn eine Gesamtdurchblutungsgröße von ca. 800 ml/min, das sind 15 bis 20% des normalen Herz-Minuten-Volumens (87).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Konsequenzen aus den dargestellten experimentellen Grundlagen:

1. Das Autoregulationsniveau liegt im Mittel bei 54 ml/min·100g bei einem $PaCO_2$ von 40 mmHg.
2. Die untere Autoregulationsschwelle liegt bei ca. 40 bis 60 mmHg arteriellem Mitteldruck ($PaCO_2$ = 40 mmHg).
3. Die Autoregulationsbreite umfaßt mindestens den Bereich von 40 bis 60 mmHg bis 180 bis 200 mmHg Perfusionsdruck ($PaCO_2$ = 40 mmHg).
4. Die obere Grenze unterliegt einer relativ großen Streubreite.

5. Bei Patienten mit unbehandelter Hypertonie verschiebt sich die Autoregulationsschwelle zu höheren Druckwerten.

3. Der Einfluß des $PaCO_2$ auf den CBF

3.1. Vasodilatation und Vasokonstriktion

Die Wirkung des arteriellen Kohlendioxyddrucks auf die Gefäßwand ($PaCO_2$ als Vasodilatator) wurde experimentell an Tieren zuerst von BRONK et al. 1927 (13) beschrieben. In vitro hatte vorher schon COW 1911 an einem Carotis-Segment die dilatierende Wirkung von CO_2 beobachtet (23). LENNOX und GIBBS postulierten einen solchen Effekt für das zerebrale Gefäßsystem des Menschen (55,144). Der Beweis wurde schließlich durch KETY und SCHMIDT 1946 mit ihrer N_2O-Methode geführt (118,120). Bei Erniedrigung des $PaCO_2$ durch Hyperventilation fanden sie eine Erniedrigung der Hirndurchblutung und eine Steigerung des Gefäßwiderstandes (CVR), was gleichbedeutend ist mit einer Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße (118). Bei Erhöhung des $PaCO_2$ durch Inhalation von 5% bzw. 7% CO_2 beschrieben sie eine deutliche Steigerung der Hirndurchblutung von 50 resp. 100% CBF-Veränderung gegenüber dem Normalwert (120). Eine solche Steigerung ist bei allen Hirnarealen festzustellen (42,255).

3.2. Gefäßsensibilität gegenüber CO_2-Veränderungen

PATTERSON et al. (187) fanden 1955 erst bei Inhalation von mehr als 3,5% CO_2 eine Erhöhung des CBF um 10% bei konstantem Blutdruck. Daraus folgerten sie, daß erst eine Erhöhung des $PaCO_2$ um 4 mmHg einen vaskulären Effekt herbeiführen könnte und hielten deshalb die durch CO_2 verursachte

Vasodilatation der Gefäße für ein Phänomen vom Schwellen-Typ. Dagegen hatten aber bereits 1944 NOELL und SCHNEIDER gefunden, daß pro 2 mmHg $PaCO_2$ eine Erhöhung von etwa 8% CBF erfolgt (179). Nach neueren Autoren variiert der CBF offensichtlich kontinuierlich mit jeder Änderung des $PaCO_2$ (228).

3.3. Die CO_2-Antwortkurve

KETY und SCHMIDT (120) stellten mit der N_2O-Methode 1948 als erste eine Antwortkurve CBF/$PaCO_2$ auf, d.h. eine Beschreibung der CBF-Änderung über einen größeren arteriellen CO_2-Druckbereich. Diese zeigte zwischen 20 und 60 mmHg einen zunächst langsamen, jenseits von 40 mmHg beschleunigten CBF-Anstieg. Bei Hypokapnie von 15 mmHg $PaCO_2$ wurde ein CBF von 34 ml/min·100g gemessen. Bei einem $PaCO_2$ von 52 mmHg wurden etwa 93 ml/min·100g CBF erreicht, während bei 60 mmHg Werte von mehr als 140 ml/min·100g gemessen wurden. Diese Untersuchungen am Menschen gaben erste verläßliche quantitative Beziehungen über einen größeren $PaCO_2$-Druckbereich an. Eine ähnliche Beziehung fanden später CANNON (15) und SOKOLOFF (228). Die Grenzwerte werden bei maximaler Hypokapnie wie folgt angegeben: 1944 fanden NOELL und SCHNEIDER (179), daß unter 20 mmHg $PaCO_2$ kein weiterer Abfall des CBF eintritt. KETY und SCHMIDT beschrieben 1948 (120) eine CBF-Reduktion von 35% bei einem $PaCO_2$-Abfall von 45 auf 26 mmHg. WASSERMANN und PATTERSON (244) fanden bei ihren Untersuchungen, daß auch bei maximaler Hyperventilation ein Grenzwert von 60% des normalen CBF nicht unterschritten wurde. Die Größe der minimalen Hirndurchblutung wird trotz CBF-Messung mit verschiedenen Methoden relativ einheitlich mit Werten zwischen 31 bis 35 ml/min·100g angegeben (120,153,179,192,213,244 u.a.). Erwähnt sei jedoch, daß methodenspezifische Abweichungen

eintreten können. So ruft z.B. Halothan den Effekt hervor, daß bei Hyperventilation ein größerer maximaler CBF-Abfall eintreten kann (251). Teleologisch gedacht, würde der untere CBF-Grenzwert der CO_2-Antwortkurve von ca. 35 ml/min•100g eine schwere Ischämie verhindern helfen (39 zit.n. 244). Folgende CBF-Grenzwerte bei maximaler Hyperkapnie werden beschrieben:
Die von REIVICH 1964 (204) dargelegte CO_2-Antwortkurve über den großen $PaCO_2$-Bereich von 5 bis 418 mmHg zeigt für den Rhesusaffen einen maximalen Durchblutungswert von 140 ml/min•100g Gewebe, welcher bei ca. 150 mmHg $PaCO_2$ erreicht wurde (Abb. 6).

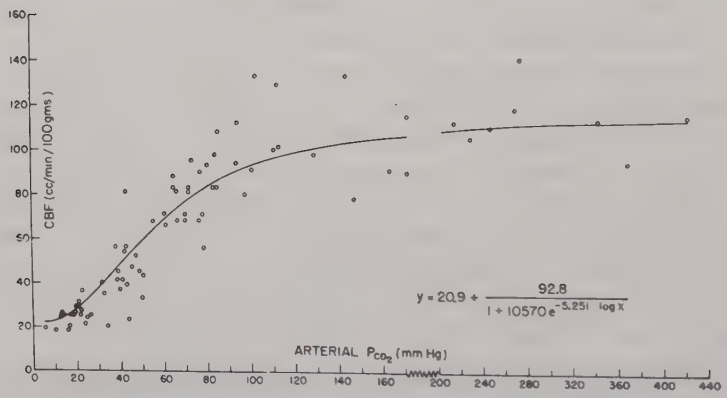


Abb. 6: Kurve und Gleichung beschreiben die Beziehung zwischen cerebral blood flow (CBF) und arteriellem $PaCO_2$, wobei y = CBF und x = $PaCO_2$ ist. Die einzelnen Kreise bedeuten Meßwerte eines Experiments bei insgesamt 8 Affen bei konstantem mittlerem arteriellem Druck (204).

Bei Durchblutungswerten von minimal 18 ml/min·100g bei 10 bis 15 mmHg trat ein maximaler Gefäßwiderstand (CVR) von 4,78 mmHg·min·100g/ml ein. Bei den maximalen Durchblutungswerten wurde ein minimaler Gefäßwiderstand von 0,63 mmHg·min.100g/ml gefunden. Die CVR bei 40 mmHg $PaCO_2$ betrug 1,78 mmHg.min·100g/ml. Den CBF-Extremwerten entspricht also eine maximale Vasokonstriktion bei 10 bis 15 mmHg $PaCO_2$ bzw. 55% Normal-CBF und eine maximale Vasodilatation bei 150 mmHg bzw. 240% des normalen CBF im Tiermodell. Der Perfusionsdruck war mit 85 mmHg relativ konstant. Dieses Durchblutungsmaximum entspricht etwa den Werten von GURDIJAN 1948 (71), der bei Hunden 240% des Normal-CBF fand. Auch für die Hirndurchblutung des Menschen forderten HARPER und GLASS 1965 nicht nur eine untere Durchblutungsgrenze bei Hypokapnie, die sie mit 40% des Sollwert-CBF's bei 20 mmHg $PaCO_2$ angaben, sondern ebenfalls eine obere Grenze, die bei ca. 80 bis 90 mmHg $PaCO_2$ erreicht werden soll, wenn normale Perfusionsdrucke vorausgesetzt werden (82). Die maximale Durchblutungsänderung pro Änderung des $PaCO_2$ wurde von REIVICH (204) bei einem $PaCO_2$ von 39,0 mmHg gemessen und betrug pro mmHg $PaCO_2$ 1,1 ml/min·100g Gewebe. Sie liegt damit im Bereich physiologischer CO_2-Drucke. GRUBB (70) fand 1975 eine maximale CBF-Änderung pro mmHg $PaCO_2$ von 1,8 ml/min.100g CBF. Ein Sprung in der CO_2-Antwortkurve zwischen 38 bis 42 mmHg, der nach PATTERSON (187) keine korrespondierende CBF-Änderung pro $PaCO_2$ enthalten sollte, wurde von McHENRY (156) und ALEXANDER (3) u.a. nicht bestätigt. Die CO_2-Antwortkurve ist in ihrem ganzen Verlauf stetig.

3.4. Die Abhängigkeit der Autoregulationsniveaus vom $PaCO_2$

Für die Autoregulationskurve, CBF als Funktion des arteriellen Mitteldruckes, folgt aus der eben beschriebenen

CO_2-Abhängigkeit des, den Widerstand regulierenden Gefäßsystems, daß für je verschiedene, aber konstante $PaCO_2$-Drucke jeweils definierte, differierende Autoregulationsniveaus existieren. Deshalb sind für steigende $PaCO_2$-Drucke jeweils höhere Autoregulationsniveaus zu erwarten, wenigstens im akuten Versuch, wenn also keine Anpassung an chronische CO_2-Erhöhung stattgefunden hat. Das Umgekehrte gilt für den Einfluß der Hypokapnie, unter der sowohl der baseline-CBF als auch die Autoregulationsschwelle erniedrigt sind (68,73,74,79,80,190,198,200,201, 230)(Abb. 7).

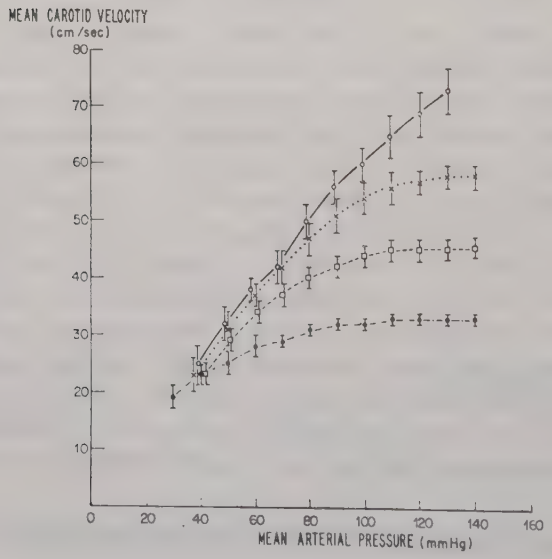


Abb. 7: Verschiebung des Autoregulationsniveaus und der Autoregulationsschwellen bei akuter Hyperkapnie von 6, 9, 12% CO_2 im Inhalat (198).

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen zur CO_2-Druckabhängigkeit der Autoregulationskurve treffen (Abb. 7):

1. Bei steigenden arteriellen CO_2-Drucken nimmt die Hirndurchblutung zu, d.h. es gelten höhere Autoregulationsniveaus bei konstantem SAP.
2. Die Autoregulationskurven verlaufen bei höheren $PaCO_2$-Werten im Anfangsteil steiler, d.h. eine gleich große Druckänderung ruft in diesem Bereich der Kurve eine größere Durchblutungsänderung hervor.
3. Die Autoregulationskurven konvergieren zu einem gemeinsamen Anfangsteil.
4. Bei höheren $PaCO_2$-Werten verschiebt sich die untere Autoregulationsschwelle zu höheren Blutdruckwerten.
5. Die untere Autoregulationsschwelle repräsentiert den, bei gegebenem konstantem $PaCO_2$ größten, kompensatorischen Gefäßquerschnitt. Von diesem Punkt an wird die Durchblutung bei Druckerhöhung durch Konstriktion der Gefäße konstant gehalten. Bezeichnet man den CBF-Wert bei maximaler Dilatation der Gefäße als den Wert a, so ergibt sich, daß dieser Wert a eine Funktion des arteriellen Kohlendioxyddrucks ist. Für das Simulationsmodell der Beziehung $CBF/SAP,PaCO_2$ ist es folglich von erstrangiger Bedeutung, eine Formel zu finden, die diese Beziehung mathematisch beschreibt. Dazu ist zunächst Voraussetzung, einige Überlegungen zu den hämodynamischen Grundlagen des Hirnkreislaufs anzustellen. Davor sei aber noch kurz die Abhängigkeit der Beziehung $CBF/PaCO_2$ vom Perfusionsdruck erläutert.

Zur Abhängigkeit der Beziehung $CBF = f(PaCO_2)$ vom arteriellen Druck:

Als erster legte HARPER (81) dar, daß bei hypotensiven Verhältnissen die CO_2-Reaktivität der Gefäße abnimmt. Normo-

tensive Hunde mit einem mittleren arteriellen Druck von 150 mmHg zeigten bei einem $PaCO_2$ von 80 mmHg eine CBF-Zunahme von mehr als 100% gegenüber dem normalen CBF bei einem $PaCO_2$ von 40 mmHg. Bei etwas hypotensiven Tieren mit einem SAP von 100 mmHg betrug die Zunahme etwa 60% gegenüber dem Normalwert. Bei schwer hypotensiven Tieren (SAP = 50 mmHg) war, wahrscheinlich durch maximale Dilatation bedingt, keine CBF-Zunahme durch eine $PaCO_2$-Druckänderung zu verzeichnen.

4. Der Einfluß des Venendrucks auf den CBF

In den oben zitierten Arbeiten, welche die Abhängigkeit des CBF vom arteriellen Druck betreffen, wurde der PV meist als Blutdruck in der V. jugularis gemessen. Der PV der V. jugularis ist kleiner als 5 mmHg und bei kollabierenden Jugularvenen in der Regel 0 mmHg. Daher erscheint es vielen Autoren gerechtfertigt, diesen Druck völlig zu vernachlässigen und die Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen Mitteldruck darzustellen. Beim Aufbau des vorliegenden kybernetischen Modells konnte jedoch die Abhängigkeit des CBF vom PV nicht vernachlässigt werden, da dieser bedeutsam auf den PP einwirken kann, wenn pathologische Bedingungen simuliert werden. Der extrakranielle Venendruck scheint jedoch in der Tat nur einen geringen Einfluß auf den CBF zu haben. MOYER,MILLER und SNYDER (173) erhöhten den jugularen Venendruck auf 23 cm H_2O ohne signifikante Veränderungen der Hirndurchblutung. Ebenso hatte die Abklemmung der oberen Vena cava nur einen unsicheren Effekt. Bei dem letztgenannten Experiment stieg der Druck im Sinus sagittalis auf im Mittel 30 cm H_2O (zit.n. HARPER 80). Diese Konstanz des CBF ist jedoch der Autoregulation zuzuschreiben, die eben nicht nur

bei einem Abfall des SAP, sondern auch bei einem Anstieg des PV über eine Widerstandsveränderung wirksam wird (174). Hat der extrakranielle Venendruck nur einen geringen Einfluß auf die Hirndurchblutung, da die Druckerhöhungen in der V. jugularis meist so gering sind, daß sie von der Autoregulation aufgefangen werden können, so sind aber zahlreiche Arbeiten erschienen, die den Einfluß des intrakraniellen Venendrucks auf den CBF und die CVR betreffen. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß die dünnwandigen kortexnahen Venen intrakraniellen Drucksteigerungen stark ausgesetzt sind. Wegen der Autoregulation sinkt der CBF aber erst bei intrakraniellen Drucken von mehr als 100 mmHg ab (76). So beobachteten WOLFF und FORBES 1928 bei mäßig erhöhtem intrakraniellem Druck keinen CBF-Abfall, der dem erhöhten intrakraniellen Venendruck zuzuschreiben war (249). Ebenso zeigten schon 1938 WRIGHT (253), später BEDFORD (142), HEDGES und WEINSTEIN (88) an Hunden eine kompensatorische Dilatation von kortikalen Gefäßen bei erhöhtem intrakraniellem Druck.

Die Bedeutung des intrakraniellen Venendrucks ergibt sich also aus seiner Abhängigkeit vom intrakraniellen Druck. Letzterer setzt sich zusammen aus dem epiduralen Druck, bzw. dem Liquordruck. Da der epidurale Druck immer größer oder gleich dem Liquordruck ist (26), kann man auch formulieren, daß der Venendruck vor allem vom Liquordruck abhängig ist. So zeigten bereits NOELL und SCHNEIDER (180), daß der intrakranielle Venendruck, kortexnahe vor dem Sinus sagittalis gemessen, dessen Druck praktisch nicht vom ICP abhängt, bei Liquordruckerhöhungen ansteigt und zwar "von einer bestimmten niedrigen Schwelle an in gleichem Maße wie der Liquordruck". Gleichzeitig steigt der Druck im Circulus arteriosus Willisii, während der Druck im Sinus sagittalis konstant bleibt, wie von vielen Autoren

mit unterschiedlichen Methoden gezeigt werden konnte (7, 150,182,222,223,224,245). Aus dieser Beobachtung resultiert die Diskussion, an welchem Ort der Gefäßstrecke der ICP maßgeblich einwirkt. LANGFITT et al. (130), ebenso SHULMAN und VERDIER (223) vermuteten, daß die Veränderung der CVR als Folge einer Erhöhung des ICP am empfindlichsten die subarachnoidalen Venen betrifft. Besonders wirksam wird der ICP am Eintrittspunkt der venösen Gefäße in die Durasinus, wo er nach SHULMAN (222) eine Stenose bewirken soll, wodurch der PV steigt. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von YADA et al. (257) und ROWAN (206) überein, welche simultan den kortikalen Venendruck, den kortikalen Arteriendruck und den Sinus-sagittalis-superior-Druck in Abhängigkeit vom ICP gemessen haben (Abb. 8).

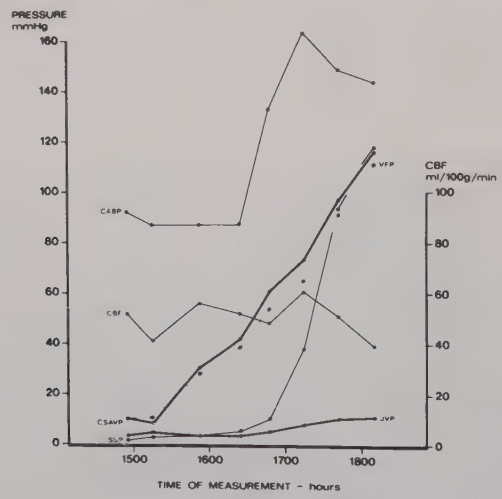


Abb. 8: Veränderungen im Blutdruck der Arteria carotis communis (CABP), des zerebralen subarachnoidalen Venendrucks (CSAVP), des Liquordrucks (VFP), des Druckes im Sinus sagittalis (SSP), des jugularen Venendrucks (JVP) und der Hirndurchblutung (CBF) bei stetigem Anwachsen des intrakraniellen Drucks. Danach ist eine nahezu lineare Erhöhung des Liquordrucks von einer parallelen Zunahme des subarachnoidalen Venendrucks gefolgt. Der Druck im Sinus sagittalis bleibt bei Zunahme des Liquordrucks bis 60 mmHg konstant, um dann rasch anzusteigen (206).

Die nahezu lineare Zunahme des VFP ist von einer weitgehend identischen Zunahme des CSAVP gefolgt. Bei VFP größer als 60 mmHg steigt auch der SSP an. Der CBF bleibt bis zu einem VFP von 100 mmHg im Normbereich. Die rasche Zunahme des CABP (Cushing-Reflex) tritt hier bei einem VFP von 50 mmHg auf. Der JVP verändert sich nur geringfügig bei Zunahme des VFP (257). Grundsätzlich wird der kortikale Venendruck immer höher gemessen als der ICP (151,206,222). Die Druckdifferenz pialer Venendruck - Liquordruck wird als relativ konstant beschrieben (222), und von ROWAN im Mittel mit 2,5 mmHg angegeben (206)(Abb. 9).

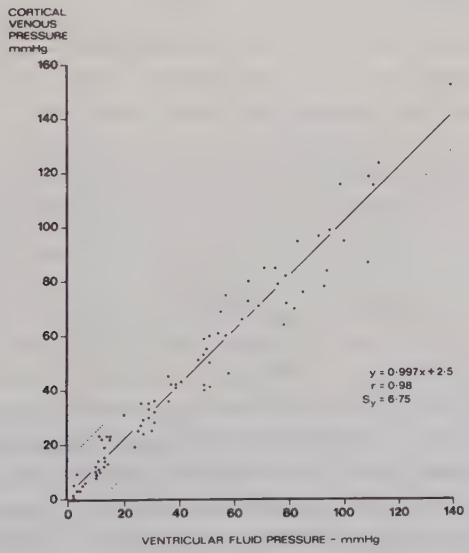


Abb. 9: Zusammengefaßte Darstellung der Beziehung zwischen dem kortikalen Venendruck und dem Liquordruck. Mittelwerte von 3 verschiedenen Methoden: Cisterna-magna-Infusion, supratentorieller Ballon und infratentorieller Ballon. Es zeigt sich eine streng lineare Beziehung von kortikalem Venendruck und Liquordruck. Die Steigung ist ca. 1. Der kortikale Venendruck ist mit sehr guter Näherung gleich dem Liquordruck und der Konstanten 2,5 (206).

Dagegen ist aber die Druckdifferenz Konfluens sinuum minus Liquordruck in der Cisterna magna (206):

PV - PCSF = 8,3 mmHg - 11 mmHg = -3 mmHg

Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß die Sinus der Dura mater wegen ihrer starren Wand nicht kollabieren können.

5. Der Einfluß des intrakraniellen Druckes auf den CBF und den arteriellen Druck

Wie oben dargestellt, ist die Hirndurchblutung abhängig von der arteriovenösen Druckdifferenz, wobei der Venendruck seinerseits abhängig ist von intrakraniellen Druckänderungen. Wie sieht nun die über den Venendruck vermittelte Beziehung zwischen dem ICP und dem CBF aus? Zahlreiche Autoren zeigten, daß bei mäßigen ICP-Änderungen der CBF konstant bleibt (67,75,121,125,169,181,201,223,261).

HÄGGENDAL (76) stellte das quantitative Verhalten des CBF bei Drucken von -0 bis +160 mmHg PCSF beim Hund dar. Der CBF blieb bis zu einem PCSF von 100 mmHg konstant (Abb. 10). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch JENETT (109), der beim Pavian einen konstanten CBF bis zu einem intrakraniellen Druck von 70 mmHg fand. Bei kontinuierlichen intrakraniellen Drucksteigerungen tritt eine Erhöhung des arteriellen Systemdrucks ein. Dies geschieht, sobald der Perfusionsdruck geringer als 100 mmHg ist. Dabei ist der Zuwachs des arteriellen Drucks abhängig von der Prozentrate des Perfusionsdrucks im Verhältnis zum initialen Systemdruck (150). Wie MATAKAS et al. an Affen zeigen konnten, besteht eine Korrelation zwischen der Prozentrate des Perfusionsdrucks in Relation zum initialen arteriellen Systemdruck und dem

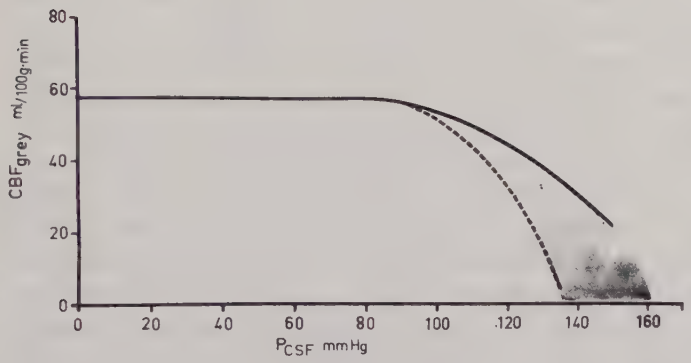


Abb. 10: Eine schematische CBF/PCSF-Kurve illustriert die relative Bedeutung der peripheren Vasodilatation und des kompensatorischen systemischen arteriellen Blutdruckanstiegs bei der Konstanthaltung der Hirndurchblutung während kontinuierlicher intrakranieller Drucksteigerungen. Die gebrochene Linie repräsentiert Hirndurchblutungswerte, die aus dem aktuellen Widerstand errechnet wurden, wenn der Cushing-Reflex außer acht gelassen wird (76).

Zuwachs des arteriellen Drucks (Abb. 11). Bis zu einer Abnahme des Quotienten von Perfusionsdruck und initialem arteriellem Systemdruck auf 40% weist der arterielle Systemdruck nur eine geringe Zunahme auf. Unterhalb von 40% steigt der arterielle Systemdruck dann steil an (Cushing-Reflex)(76,150).

Aus der Konstanz der Hirndurchblutung und der geringen Erhöhung des SAP bei mäßigen Liquordrucksteigerungen läßt sich errechnen, daß die Beibehaltung des Durchblutungsniveaus durch kompensatorische Widerstandsveränderungen

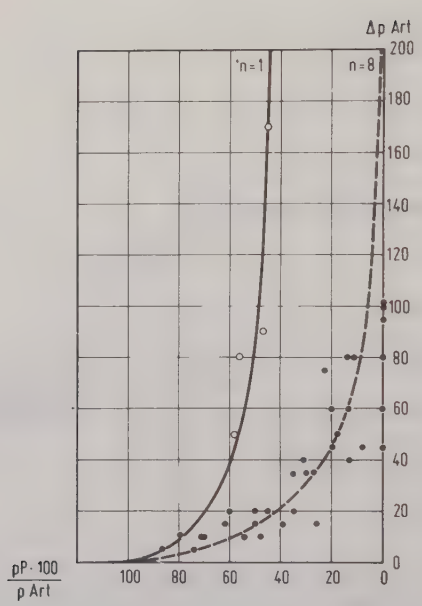


Abb. 11: Das Ausmaß der arteriellen Druckerhöhung als Folge einer Erhöhung des Liquordrucks wird durch die Minderung des Perfusionsdrucks bestimmt. Letzterer wird hier als Quotient von Perfusionsdruck und arteriellem Systemdruck angegeben. Die Kurve steigt unterhalb von 40% des Ausgangswertes steil an (150).

erzielt wird. Dies wird deutlich, wenn man den CBF gegen den Perfusionsdruck

$$PP = SAP - ICP$$

aufträgt (93,260). Dabei wird die geringe Druckdifferenz zwischen Liquordruck und kortikalem Venendruck vernachlässigt (206). Der Liquordruck und der intrakranielle Druck werden vereinfachend gleichgesetzt.

Als unterer Grenzwert der Beziehung CBF als Funktion des Perfusionsdrucks zeigt sich bei Erhöhung des Liquordrucks ein konstanter CBF bis zu einem PP von 40 mmHg. Dies repräsentiert Autoregulation, wobei Änderungen des SAP oder ICP über den PP wirksam werden. Daraus folgt, daß bei konstant bleibendem SAP und erniedrigtem PP ein konstanter CBF einer Nachregelung der CVR zu verdanken ist. Letzteres stimmt auch mit den Ergebnissen von MILLER et al. (170) überein, der zeigen konnte, daß der CBF bei konstantem PP mit jeweils gleichsteigendem SAP und ICP nur konstant bleibt, wenn die Fähigkeit zur Autoregulation ungestört ist. Über den unteren Grenzwert des PP gibt es unterschiedliche Angaben, die im wesentlichen vom spezifischen arteriellen Mitteldruck der einzelnen Species abhängig sind. So fällt der CBF bei Hunden ab, wenn der PCSF 100 mmHg übersteigt (93). Beim Pavian liegt der PCSF-Grenzwert bei 70 bis 74 mmHg (146,238) oder 60 mmHg (112), entsprechend dem arteriellen Mitteldruck von 140 mmHg (Hund) und 90 bis 100 mmHg (Pavian). Beim Menschen liegt der Grenzwert bei etwa 450 mmH_2O (121). Die Verschiedenheit von klinischen und experimentellen Befunden bezüglich der Relation ICP/CBF (67,88,99,102,129,148,261) hängt wesentlich von den verschiedenen Methoden zur Druckerzeugung ab (112).

Die Berechnung der unteren Grenze von PP:
40 bis 50 mmHg bei Hunden (262) und 35 bis 40 mmHg bei Pavianen (112,146) hängt naturgemäß von der Definition des Perfusionsdrucks ab (238). Für die oben angegebenen Werte war PP = SAP - ICP.

Für das Simulationsmodell folgt aus dem Gesagten, daß die klassische Definition PP = SAP - CVP (Central-Venous-Pressure) für spätere detailliertere Betrachtungen hinsichtlich der auf dem Arteriolenniveau stattfindenden pathophysiologischen Mechanismen, wie zum Beispiel Studium

der vaskulären Compliance, resp. Ankoppelung des ICP an den SAP bei Unterschreiten des unteren kritischen Perfusionsdrucks (151,238) nicht genügt, und die Computersimulation des PP die Differenz von pialem arteriellem Druck - pialem venösem Druck enthalten sollte. Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Computersimulation mit den empirischen Daten bietet sich jedoch die Verwendung der Definition von ZWETNOW (260)

$$PP = SAP - ICP$$

an, wenn man die vereinfachende Annahme zugrundelegt, daß der piale Arteriolendruck eine lineare Funktion des SAP ist. Andererseits wird das Modell im Aufbau und software-Bereich so angelegt, daß die Berücksichtigung sekundärer Druckparameter später ohne Schwierigkeiten möglich sein wird.

6. Zerebraler Gefäßwiderstand (CVR)

Die CVR (total cerebrovascular resistance) umfaßt $(R_1 + \ldots R_n)$ = die Summe der lokalen Gefäßwiderstände in Serie geschaltet, und $(\frac{1}{R_1} + \ldots \frac{1}{R_n})$ die Summe der lokalen Gefäßwiderstände parallel geschaltet (132). Daraus folgt, daß lokale Veränderungen der CVR zu Veränderungen im CBF (lokal) führen können, ohne daß der globale PP verändert ist (262).

Ohne diese Komplexität zu verkennen, soll im folgenden Modell die CVR als Größe verwandt werden, die sich aus dem Verhältnis von CBF/PP errechnet und Ausdruck des Gesamtgefäßquerschnitts ist, welcher seinerseits vom arteriellen Druck, vom Liquordruck, vermittelt über den venösen Druck und vom $PaCO_2$ abhängt. Der Normalwert der CVR des Menschen liegt zwischen 1,5 - 2,0 mmHg·100g·min/ml (54). Die CVR nimmt bei einem Druckanstieg des SAP zwischen 60 und

180 mmHg linear zu, bis zu einem maximalen Wert von ca. 3 mmHg•100g•min/ml (= maximale, durch Druckerhöhung erreichbare Vasokonstriktion). Eine maximale Vasodilatation liegt zwischen Druckwerten von 60 - 80 mmHg vor. Die CVR beträgt dann etwa 1,1 mmHg•100g•min/ml (63). Umgekehrt sinkt die CVR bei steigenden $PaCO_2$-Drucken von ca. 4,0 mmHg•100g•min/ml bei einem $PaCO_2$ von 20 mmHg auf 1,7 mmHg•100g•min/ml bei 58 mmHg bei Hunden unter konstantem SAP von 110 mmHg nicht linear ab (196). Nach REIVICH (204) verhält sich die CVR bei Veränderung des arteriellen PCO_2 beim Rhesusaffen wie folgt: bei rechnerisch 0 mmHg $PaCO_2$ ist die CVR = 4,1 mmHg•100g•min/ml und beträgt bei 150 mmHg arteriellem PCO_2 0,76 mmHg•100g•min/ml.

Die Beziehung CVR/ICP hängt stark von dem Grund der intrakraniellen Druckerhöhung und von der Zeit ab. Bei infratentoriellen Drucksteigerungen sinkt die CVR zwischen 5 und 20 mmHg ICP rasch von ca. 1,8 auf 1,5 mmHg•100g•min/ml ab, um dann relativ konstant zu bleiben, bis zu einem Wert von ca. 60 mmHg ICP. Bei supratentoriellen Drucksteigerungen fällt die CVR eher "progressiv" von ca. 1,8 mmHg•100g•min/ml bei ICP = 10 mmHg auf Werte um 1 mmHg•100g•min/ml bei ICP = 60 mmHg (112) ab. Diese Ergebnisse reflektieren den relativen Einfluß der Faktoren, die am Zustandekommen der CVR beteiligt sind, besonders den der extra- und intraparenchymalen Gefäße. Deshalb soll im folgenden die anteilmäßige Bedeutung der verschiedenen anatomischen Äquivalente des Gefäßwiderstandes kurz dargestellt werden. SÖDERBERG und WECKMANN (227) unterteilten den Gesamtwiderstand in zerebrale und extrazerebrale Anteile. Sie fanden in der Arteria basilaris 70 - 90% des SAP (systemic arterial blood pressure).

Insgesamt verhält sich der Druckabfall auf der aortopialen Gefäßstrecke wie folgt (54):

Tabelle 3: Druckabfall auf der aortopialen Gefäßstrecke

Gefäßstrecke:	Druckabfall:
Aorta bis A. cerebri media	20%
dünne Äste der A. cerebri media von 80 bis 120 /u	30%
Arteriolen 30 bis 40 /u	40%

Demnach entfallen auf die Gefäßstrecke Aorta-Piale Gefäße von 30 bis 40 /u etwa 42% des totalen Widerstandes, wenn der mittlere Aortendruck zwischen 80 und 90 mmHg liegt (54).

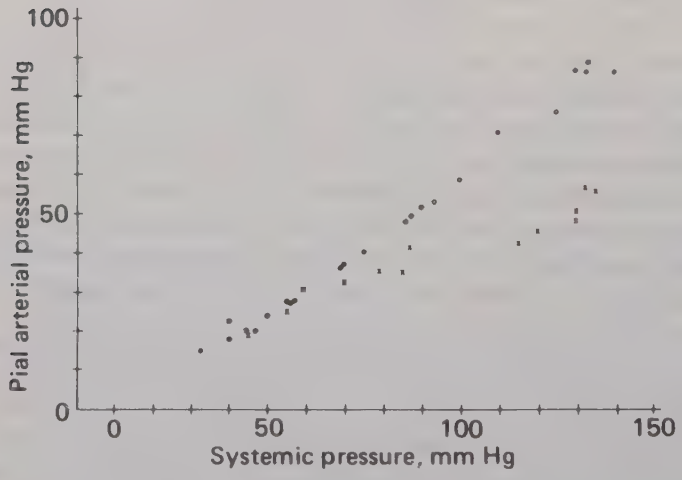


Abb. 12: Verhalten des Blutdrucks einer pialen Arterie von 130 /u Durchmesser in Beziehung zum Aortendruck (234).

D MATHEMATISCHER TEIL

1. Allgemeine Gesetzmäßigkeiten des CBF

1.1. Hämodynamische Grundlagen

Die Stromstärke i (cm^3/sec) in einem Gefäßabschnitt hängt mit den Drucken P_1 (dyn/cm^2) am Anfang und P_2 am Ende der durchströmten Strecke sowie dem Strömungswiderstand w ($dyn \cdot sec/cm^5$) durch die Gleichung

$$i = \frac{P_1 - P_2}{w} \qquad (1)$$

zusammen. Im einfachsten Fall strömt die Flüssigkeit laminar, wobei sich alle Flüssigkeitsteilchen koaxial bewegen (54). Für den Strömungswiderstand w gilt bei laminarer Strömung, homogener Flüssigkeit und Benetzung nach dem Poiseuille'schen Gesetz:

$$w = \frac{81 \cdot \eta}{\pi \cdot r^4} \qquad (2)$$

1 (cm) ist die Länge des durchströmten Rohres, η die Viskosität der Flüssigkeit und r (cm) der innere Radius des Rohres. Diese Gesetzmäßigkeit gilt nur für starre Röhren. Bei diesen ergibt das Stromstärke-Perfusionsdruck-Diagramm eine Gerade, wenn ein konstanter Widerstand vorliegt. Andererseits wächst die Leitfähigkeit eines Röhrensystems, i.e. Leitfähigkeit $L = \frac{1}{w}$, mit der vierten Potenz von r. Da Änderungen der Länge, bzw. der Viskosität nur linear in das Poiseuille'sche Gesetz eingehen, ist eine Änderung des Radius bezüglich der Stromstärke am bedeutungsvollsten.

1.2. Anwendung der hämodynamischen Gesetze auf den Hirnkreislauf

1.2.1. Perfusionsdruck

Zur Zeit liegen wenig systematische Untersuchungen über die passive Stromstärke/Druck-Relation der Gehirngefäße vor. Die Stromstärke/Perfusionsdruck-Relation, welche am isolierten Hundekopf 1944 von NOELL und SCHNEIDER gefunden wurde (180), zeigt die gute Gültigkeit des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes für die Hirngefäße (Abb. 13). Das Verhältnis von Stromzeitvolumen und Perfusionsdruck ist nach NOELL und SCHNEIDER linear, wenn die Autoregulation ausgeschaltet ist.

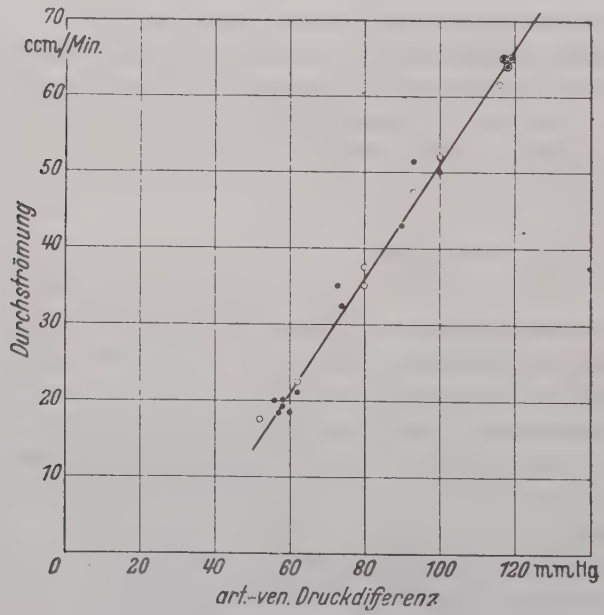


Abb. 13: Hirndurchblutung als Funktion vom Perfusionsdruck am isolierten Hundekopf nach NOELL und SCHNEIDER (180). Die Beziehung von Stromzeitvolumen und Perfusionsdruck ist nach Ausschaltung der Autoregulation linear.

Wenn man dem Experiment von NOELL und SCHNEIDER folgend, zunächst das Phänomen der Autoregulation außer acht läßt, dann gilt für den Hirnkreislauf dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz zufolge mit guter Näherung:

$$CBF = \frac{SAP - PV}{CVR} \qquad (3)$$

Aus Gleichung (3) ergibt sich, daß der CBF keine einfache Funktion des arteriellen Drucks ist, sondern vom Perfusionsdruck

$$PP = SAP - PV \qquad (4)$$

abhängt.

1.2.2. Venendruck

Nach Gleichung (4) ist der den CBF bestimmende Perfusionsdruck gegeben durch die Differenz von arteriellem Systemdruck und venösem Druck. Wie im Teil C ausgeführt wurde, wird der venöse Druck wegen der linearen Abhängigkeit vom Liquordruck im folgenden als kortikaler Venendruck angegeben. Nach ROWAN (206) wird die Beziehung zwischen dem Liquordruck und dem kortikalen Venendruck durch die Formel

$$PV = 0{,}997 \cdot PCSF + 2{,}5$$

beschrieben. Da die Steigung von 0,997 näherungsweise mit 1 angenommen werden kann, gilt allgemein:

$$PV = PCSF + a \qquad (5)$$

Dabei ist $a = 2{,}5$ mmHg.

1.2.3. Intrakranieller Druck

Der intrakranielle Druck entspricht dem epiduralen Druck oder dem Liquordruck. Da der epidurale Druck größer oder

gleich dem Liquordruck ist, wie im Teil C ausgeführt wurde, ist der intrakranielle Druck unter physiologischen Bedingungen durch den Liquordruck gegeben. (Unter Bedingungen der Hirnschwellung gilt dies nicht ohne weiteres). Gleichung (4) kann also auch durch

$$PP = SAP - ICP \qquad (6)$$

ausgedrückt werden (260), wenn die Konstante a in Gleichung (4) vernachlässigt wird.

1.2.4. CO_2-Druck

Bei gegebenem intravaskulärem Perfusionsdruck ist der CBF eine Funktion des CO_2-Druckes im Blut. Der CO_2-Druck des Blutes, welcher an den Widerstandsgefäßen wirksam ist, steht im Gleichgewicht mit dem CO_2-Druck des perivaskulären Gewebes. Der aktuelle CO_2-Druck im Gewebe und im Blut ist das Resultat der CO_2-Produktionsrate im Gewebe und der CO_2-Clearance des Blutes. Also gilt:

$$PCO_2 = f(CBF, CMR) \qquad (7)$$

CMR gibt die cerebral metabolic rate an. Die $CMRO_2$ ist bei CBF-Werten über 40 ml/100g·min ca. 3,7 $ml O_2$/100g·min und relativ konstant. Unter Annahme einer konstanten CMR und einer konstanten CO_2-Clearance des Blutes kann der CBF im folgenden allein in der Abhängigkeit vom arteriellen CO_2-Druck betrachtet werden.

2. Aufbau des kybernetischen Modells

2.1. Beschreibung der Funktionen

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse, die in Teil C und unter D 1. dargelegt sind, werden dem Simulationsmodell folgende Annahmen zugrundegelegt:

2.1.1. Der CBF ist eine Funktion des intravaskulären Perfusionsdrucks. Es wird vereinfachend angenommen, daß das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz Gültigkeit besitzt. (Teile C 1.1.; D 1.1.)

2.1.2. Bei intakten Gefäßen und bei Liquordrucken unterhalb kritischer Werte wird die Hirndurchblutung trotz Veränderung des Perfusionsdrucks konstant gehalten. Der Mechanismus wirkt über eine Widerstandsregelung. (Teile C 2., C 6.; D 1.2.1.)

2.1.3. Der intrakranielle Perfusionsdruck wird definiert als die Differenz von arteriellem Systemdruck und kortikalem Venendruck (Teile C 4.; D 1.2.2.)

2.1.4. Der kortikale Venendruck ist eine Funktion des intrakraniellen Drucks. Vereinfachend wird angenommen, daß der intrakranielle Druck durch den Liquordruck gegeben ist. (Teile C 5.; D 1.2.3.)

2.1.5. Bei gegebenem intravaskulärem Perfusionsdruck ist der CBF eine Funktion des CO_2-Drucks. (Teile C 3.; D 1.2.4.)

2.1.6. Der CO_2-Druck des Blutes ist im Gleichgewicht mit dem CO_2-Druck des perivaskulären Gewebes und reguliert den Durchmesser der zerebralen Widerstandsgefäße (Teile C 6.; D 1.2.4.)

2.1.7. Der aktuelle CO_2-Druck im Blut und im Gewebe ist das Resultat der CO_2-Produktionsrate und der CO_2-Clearance des Blutes. Beide werden im folgenden als konstant angesehen. (Teil D 1.2.4.)

2.1.8. Da das CO_2 den CBF über eine Widerstandsregelung beeinflußt, gibt es einen maximalen CBF-Wert bei gegebenem Perfusionsdruck und zunehmender Hyperkapnie. Dieser maximale Wert wird erreicht, wenn die arteriellen Widerstandsgefäße maximal dilatiert sind. (Teil C 3.)

2.1.9. Der CBF-Sollwert der Autoregulationskurve ist eine Funktion des CO_2-Drucks des Blutes und des Hirngewebes. Daraus folgt, daß die Autoregulation entsprechend der aktuellen CO_2-Spannung auf verschiedenen Autoregulationsniveaus arbeitet. (Teil C 3.4.)

2.2. Spezifizierung der Formeln

Folgende Gleichung ist in der Lage, die unter Teil D 2.1. aufgeführten Annahmen zusammenzufassen:

$$CBF = f(PP, PCO_2) \qquad (8)$$

dabei ist:

$$PP = SAP - ICP \qquad (6)$$
$$PCO_2 = f(CBF, CMR) \qquad (7)$$

Unter PCO_2 ist exakt der effektive, lokal an den Gefäßwänden der Widerstandsgefäße wirksame, CO_2-Druck zu verstehen. Im folgenden wird aber unter PCO_2 der arterielle CO_2-Druck angegeben. Dies ist nur näherungsweise richtig, aber zulässig, wenn die Annahme gemacht wird, daß die CMR konstant ist (Teil D 1.2.4.). Berücksichtigt werden muß dabei ebenfalls, daß sich die experimentellen Messungen in der Regel auf den $PaCO_2$ beziehen.

Entsprechend den Ausführungen über den Mechanismus der Autoregulation muß die Gleichung (8) in der Lage sein, folgende Forderungen zu erfüllen:

- Die Gleichung muß Kurven beschreiben, die im Nullpunkt beginnen.
- Der erste Teil dieser Kurven ist weitgehend linear. Dieser lineare Teil beschreibt die Situation, bei der

der Perfusionsdruck so klein ist, daß trotz maximaler Dilatation der Gefäße der Hirndurchblutungssollwert nicht erreicht werden kann.

- Die Kurven müssen auf einem definierten Niveau, welches durch die CO_2-Spannung des Blutes vorgegeben wird, parallel zur x-Achse verlaufen, entsprechend der Wirksamkeit der Autoregulation, welche die Hirndurchblutung trotz wachsendem Perfusionsdruck in einem großen Druckbereich konstant hält.

Eine Funktion, welche diese formalen Forderungen erfüllt, ist

$$CBF = a(1 - e^{-b \cdot PP}) \qquad (9)$$

dabei ist

a = Hirndurchblutungsgröße am Punkt weitgehend maximaler Gefäßdilatation bei noch erhaltenem Sollwert-CBF, unter vorgegebenem $PaCO_2$.

b = Steigung des Anfangsteils der Kurve bei einem gegebenen CO_2-Druck.

Wie unter Abschnitt C 3.4. dargelegt wurde, sind a und b Funktionen des aktuellen $PaCO_2$-Drucks. Für a folgt dies aus der Tatsache, daß das Autoregulationsniveau vom CO_2-Druck abhängt, d.h. den metabolischen Bedürfnissen angepaßt wird. Für b entspricht es den im ersten Teil aufgeführten empirischen Beobachtungen (Teil C 3.4.).
Um diese beiden Funktionen $a = f(PCO_2)$ und $b = f(PCO_2)$ zu bestimmen, reichen empirische Beobachtungen aus. Die Beziehung zwischen a und $PaCO_2$ kann durch Aufarbeitung der Literatur, die den Anfangswert des Autoregulationsniveaus bei verschiedenen $PaCO_2$ darlegt, näherungsweise gefunden werden. Der Wert a entspricht dem CBF-Wert an den

Punkten maximaler Vasodilatation auf den Autoregulationskurven. Die a-Werte reichen von 34 ml/100g·min bis 235 ml/100g·min (Tabelle 4). Der CBF-Sollwert erhöht sich bei Hyperkapnie um das ca. 7-fache.

Tabelle 4: Experimentell gefundene Werte für das Autoregulationsniveau bei verschiedenen CO_2-Drucken.

$PaCO_2$ mmHg	a ml/100g·min	Autor
20	34	118,153,192,213,244
30	42,7	244
40	54	63
90	235	74

Die Beziehung zwischen a und PCO_2 läßt sich in einer Gleichung ausdrücken. Durch Polynomregressionsanalyse der in Tabelle 4 aufgeführten experimentellen Werte, wurde die folgende Gleichung gefunden:

$$a = 40{,}400 - PaCO_2 + 0{,}034\ (PaCO_2)^2 \qquad (10)$$

Wie oben ausgeführt, geben die a-Werte die Punkte auf den Autoregulationskurven an, wo nahezu maximale Gefäßdilatation vorliegt, der Autoregulationssollwert aber trotz Hypotension noch erhalten ist. An diesen Punkten ist die CVR jeweils identisch, da maximale Vasodilatation vorliegt. Trägt man den CBF gegen den Perfusionsdruck bei konstanten CO_2-Drucken auf und verbindet die Punkte auf den Autoregulationskurven, die den a-Werten entsprechen, so zeigt sich, daß diese Orte gleicher CVR auf einer Gerade liegen.

Dies läßt sich auch anhand der experimentellen Ergebnisse von POORVIN und FRANKEL (196) nachweisen (Tabelle 5):

Tabelle 5: Experimentelle Befunde zur Beziehung von CBF, Pa,$PaCO_2$ beim Hund. Aus der Tabelle können die Werte für a, die den Punkten minimaler CVR bei gegebenem $PaCO_2$ entsprechen, entnommen werden. Die mit Kreuz versehenen Zahlen sind aus den Ergebnissen von POORVIN und FRANKEL (196) berechnet worden. SAP (a) gibt den arteriellen Systemdruck für den Wert a an.

$PaCO_2$ mmHg	SAP mmHg	CBF ml/100g·min	Minimale CVR mmHg·100g·min/ml	a^+ ml/100g·min	$SAP(a)^+$ mmHg
20	50	28,6	1	28,6	28,6
20	80	28,6	-	-	-
20	110	28,6	-	-	-
39	50	34,7	1	34,7	34,7
39	80	34,7	-	-	-
39	110	34,7	-	-	-
58	50	46,2	1	46,2	46,2
58	80	$57,1^+$	-	-	-
58	110	66,2	-	-	-
72^+	-	-	1	80	80
80^+	-	-	1	110	110

Die Meßwerte, die der Arbeit von POORVIN und FRANKEL (196) entnommen sind, geben Daten zur dreidimensionalen Beziehung von SAP, $PaCO_2$ und CBF an. Diese Meßwerte sind in Tabelle 5 in den ersten 3 Columnen aufgeführt. Die Werte für a sind identisch mit den CBF-Werten bei minimaler CVR. Die minimale CVR wird mit 1 angegeben. Der SAP am Punkt a der Autoregulationskurve kann leicht berechnet werden, da die CVR

als Quotient $\frac{SAP}{CBF}$ = CVR definiert ist, und die minimale CVR mit 1 bestimmt wurde. Die a-Werte bei den CO_2-Drucken von 72 mmHg bzw. 80 mmHg sind zusätzlich aus der Arbeit von POORVIN und FRANKEL unter Annahme einer konstanten CVR von 1 errechnet worden (196). Die Meßwerte der Tabelle 5 lassen sich als Funktion CBF = f(PP) für verschiedene konstante CO_2-Drucke auftragen (Abb. 14):

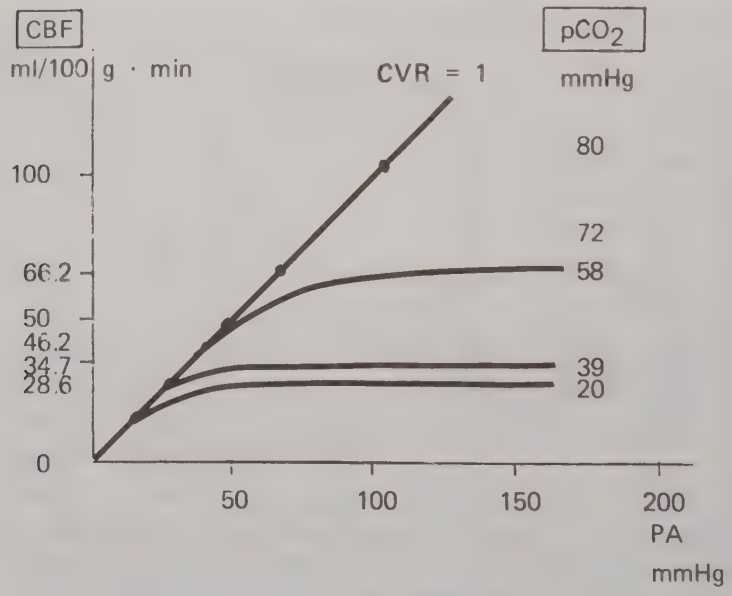


Abb. 14: CBF als Funktion des arteriellen Systemdrucks bei verschiedenen CO_2-Drucken. Die von POORVIN (196) angegebenen experimentellen Werte für die Autoregulationsniveaus (links) und die CO_2-Drucke (rechts) sind jeweils am Rand angegeben. Die Autoregulationsniveaus lassen sich im Sinne von PAULSON (190) zu Kurvenscharen ergänzen. Die aus der Arbeit von POORVIN und FRANKEL berechneten a-Werte liegen auf einer Geraden, deren Steigung 1 beträgt. Diese Gerade erweist sich als identisch mit dem Anfangsteil der Autoregulationskurven, bzw. den Orten maximaler Gefäßdilatation bei einer minimalen CVR von 1 bei Hypotension. Beim Menschen ist die minimale CVR ca. 1,1 (54).

Die Autoregulationsniveaus bei den CO_2-Drucken 20,39,58 sind damit gegeben. Diese lassen sich im Sinne von PAULSON (237) zu Autoregulationskurvenscharen ergänzen. Die Eintragung der a-Werte bei den zugehörigen mittleren arteriellen Drucken SAP(a), die der Tabelle 5 entnommen werden können, zeigt, daß die a-Werte auf einer Geraden liegen, die identisch ist mit dem steilen Anfangsteil der Autoregulationskurvenscharen. Die errechneten a-Werte bei den CO_2-Drucken 72 mmHg und 80 mmHg liegen ebenfalls auf der Geraden (Abb. 14).

Die Darstellung der Punkte maximaler Dilatation, a als Funktion des $PaCO_2$, nach den Ergebnissen von POORVIN und FRANKEL (196) berechnet (Tabelle 5), zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Funktion $a = f(PCO_2)$, die aus experimentellen Meßwerten des Menschen gewonnen wurde (Tabelle 4).

Die Abb. 15 gibt damit die Charakteristik an, nach welcher die Autoregulationsniveaus durch CO_2-Veränderungen verschoben werden. Diese Charakteristik ist für den Menschen und den Hund näherungsweise gleich (Abb. 15). Zu beachten ist dabei, daß der CBF-Normalwert des Hundes bei einem $PaCO_2$ von 40 mmHg mit im Mittel 34,7 ml/100g·min, wesentlich niedriger gemessen wird als der des Menschen.

Zur Bestimmung der Funktion $b = f(PCO_2)$, welche die Steigung der Autoregulationskurven im ersten Teil der Kurve als Funktion des CO_2-Drucks angibt, wurde folgendes Verfahren benutzt:
Entsprechend den Tabellen 4 und 5 wurden der Literatur Meßwerte für Autoregulationsniveaus (a-Werte) unter gleichzeitiger Angabe des SAP bzw. PP und der CO_2-Drucke entnommen (63,74,118,154,192,196,213,244). Die Gleichung $CBF = a(1 - e^{-b \cdot PP})$ wurde nach b aufgelöst. Für a, CBF und PP wurden die bekannten Größen eingesetzt und b berechnet. Eine Polynomregressionsanalyse ergab für die Beziehung

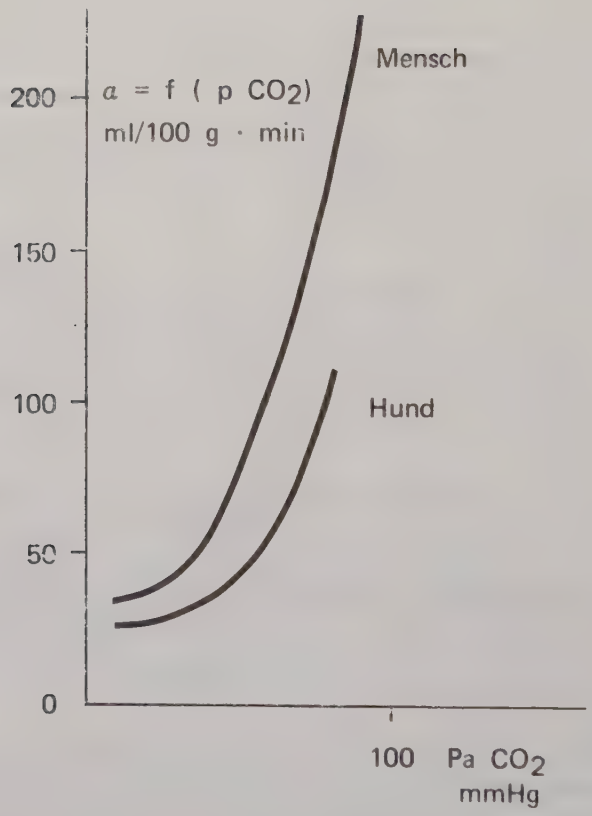


Abb. 15: Darstellung der Beziehung zwischen a und $PaCO_2$ durch die Funktion a = f($PaCO_2$) für den Menschen oben. Unten die gleiche Beziehung für den Hund nach den Ergebnissen von POORVIN und FRANKEL (196). Die Werte für die untere Kurve sind der Tabelle 5 entnommen, für die obere der Tabelle 4.

b = f(PCO_2) folgende Gleichung:

$$b = (30{,}0+PaCO_2)(200{,}0-26\cdot PaCO_2+1{,}500(PaCO_2)^2)^{-1} \qquad (11)$$

Mit Hilfe der Gleichungen (10) und (11) wurden die in der Tabelle 6 aufgeführten a- und b-Werte für arterielle CO_2-Drucke von 10 - 100 mmHg errechnet.

Tabelle 6: Errechnete a-Werte und b-Werte der Autoregulationskurven des Menschen

$PaCO_2$ mmHg	a ml/100g·min	b
10	33,8	0,444
20	34,0	0,179
30	41,0	0,078
40	54,8	0,045
50	75,4	0,032
60	102,8	0,022
70	137,0	0,018
80	178,0	0,014
90	225,7	0,012
100	280,0	0,010

Zusammengefaßt liegen nun folgende Gleichungen vor, die im folgenden zu einem CSMP-Blockschaltschema zusammengefaßt werden:

$$CBF = a(1-e^{-b\cdot PP}) \qquad (9)$$

$$a = 40{,}400-PaCO_2+0{,}034\ (PaCO_2)^2 \qquad (10)$$

$$b = (30{,}0+PaCO_2)(200{,}0-26\cdot PaCO_2+1{,}500\ (PaCO_2)^2)^{-1} \qquad (11)$$

$$PP = SAP - ICP \qquad (6)$$

2.3. CSMP-Modelldarstellung

Unter Verwendung dieser Gleichungen ergibt sich folgendes CSMP-Blockschaltschema mit den Eingängen CO_2 (Block 27) und Perfusionsdruck (Block 50) und den Ausgängen a, b, CBF, Leitfähigkeit (L), bzw. CVR (Abb. 16).

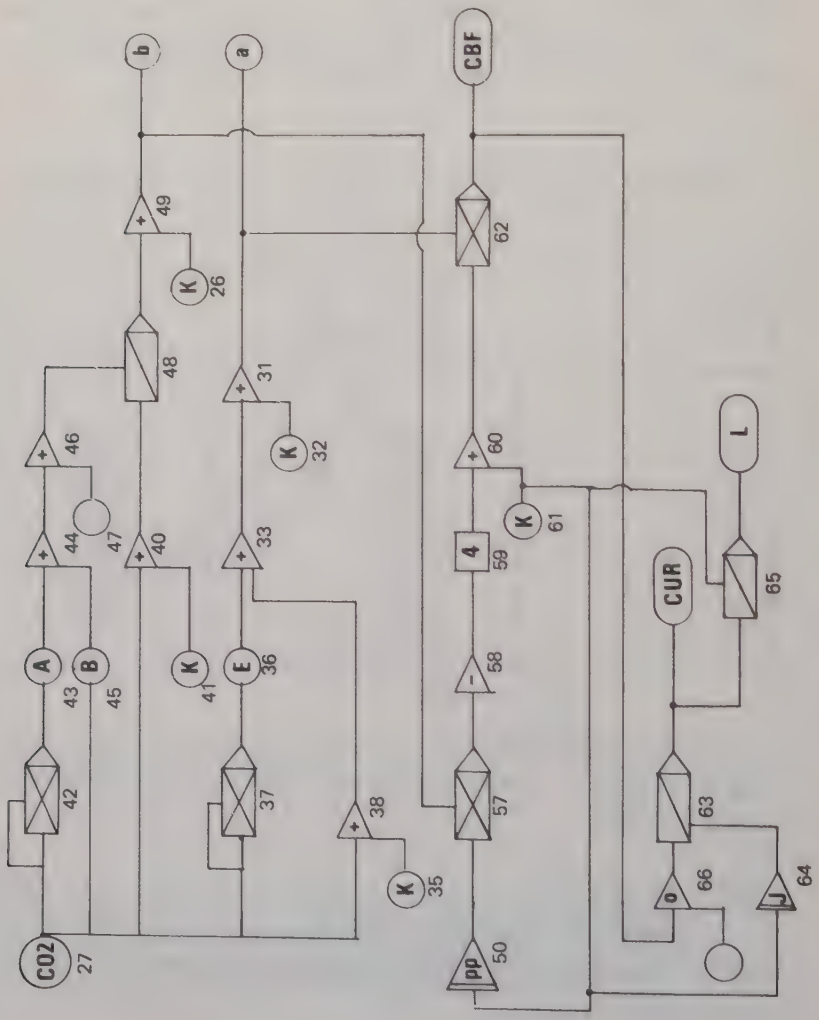


Abb. 16: CSMP-Blockschaltschema der Hirndurchblutung. Eingänge sind Perfusionsdruck und CO_2-Druck. Ausgänge sind a, b, CBF, CVR und L. Die Blöcke entsprechen einzelnen Rechenoperationen.

2.4. Ergebnisse

2.4.1. Die Autoregulationskurve im CSMP-Modell

Die Autoregulationskurve der Hirndurchblutung wird im CSMP-Modell durch eine Kurve simuliert, welche die Steigung b = 0,04 und den Grenzwert a = 54,8 ml/100g·min aufweist (Abb. 17).

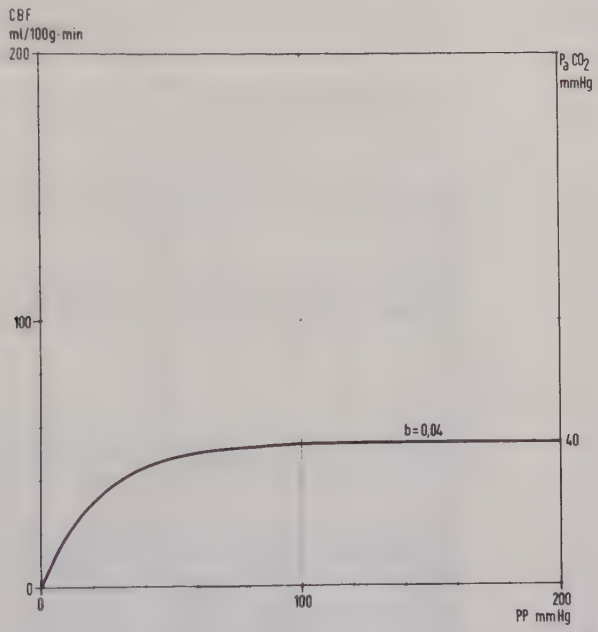


Abb. 17: CSMP-Computersimulation des Verhaltens der Hirndurchblutung bei kontinuierlichem Senken des Perfusionsdrucks, bei einem konstanten $PaCO_2$ von 40 mmHg.

2.4.2. Darstellung der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck bei verschiedenen, aber je konstanten CO_2-Drucken. Unter Benutzung der Gleichungen (9), (10) und

(11) zur Simulation des CBF als Funktion des Perfusionsdrucks bei beliebigen arteriellen CO_2-Werten wurde der folgende CSMP-PRINT angegeben (Abb. 18, 19). Abb. 18 zeigt den CSMP-PRINT des Blockschaltschemas (Abb. 16) und die Spezifizierung der zur Simulation verwandten Konstanten. Abb. 19 enthält die numerischen Werte der Eingänge und Ausgänge des Simulationsmodells unter der Bedingung eines konstanten $PaCO_2$ von 40 mmHg.

CONTINUOUS SYSTEM MODELING PROGRAM
DIGITAL ANALOG SIMULATOR PROGRAM FOR THE IBM 1130/ 1 8 D D

D A T E
FRI 29. 11. 79 CET 16 • 29 • 38 HOURS

CONFIGURATION SPECIFICATION

OUTPUT NAME	BLOCK	TYPE	INPUT 1	INPUT 2	INPUT 3
KONST9	26	K	0	0	0
CONST PCO2	27	K	0	0	0
SUMMER3	31	+	33	32	0
CONSTANT3	32	K	0	0	0
SUMMER4	33	+	36	38	0
CONSTANT4	35	K	0	0	0
GAIN3	36	G	37	0	0
MULTIPLIER2	37	X	27	27	0
SUMMER5	38	+	35	-27	0
SUMMER6	40	+	27	41	0
CONSTANT5	41	K	0	0	0
MULTIPLIER3	42	X	27	27	0
GAIN4	43	G	42	0	0
SUMMER7	44	+	43	-45	0
GAIN5	45	G	27	0	0
SUMMER8	46	+	44	47	0
CONSTANT6	47	K	0	0	0
DIVIDER1	48	/	40	48	0
SUM	49	+	48	26	0
INT PA	50	I	41	0	0
MULTIPLIER	57	X	49	50	0
UWK1	58	-	57	0	0
EXP2	59	A	58	0	0
SUMMER9	60	+	-59	61	0
CONSTANT8	61	K	0	0	0
MULT4	62	X	60	31	0
DIVI4	63	/	64	66	0
INT	64	I	61	0	0
DIVI	65	/	61	63	0
OFFSET	66	O	62	0	0

INITIAL CONDITIONS AND PARAMETERS

IC/PAR NAME	BLOCK	IC/PAR1	PAR2	PAR3
CONSTANT3	32	0.4000E 00	0.0000E 00	0.0000E 00
CONSTANT4	35	0.4000E 02	0.0000E 00	0.0000E 00
CONSTANT5	41	0.3000E 02	0.0000E 00	0.0000E 00
CONSTANT6	47	0.2000E 03	0.0000E 00	0.0000E 00
CONSTANT8	61	0.1000E 01	0.0000E 00	0.0000E 00
KONST 9	26	-0.4000E-02	0.0000E 00	0.0000E 00
KONST P CO2	27	0.4000E 02	0.0000E 00	0.0000E 00
GAIN3	36	0.3400E-01	0.0000E 00	0.0000E 00
GAIN4	43	0.1900E 01	0.0000E 00	0.0000E 00
GAIN5	45	0.2800E 02	0.0000E 00	0.0000E 00
INT	64	0.5000E 00	0.0000E 00	0.0000E 00
OFFSET	66	0.1000E-03	0.0000E 00	0.0000E 00

Abb. 18: CSMP-Programmausdruck der Gleichungen (9), (10) und (11) zur Darstellung der Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom Perfusionsdruck bei beliebigen $PaCO_2$-Druckwerten unter Angabe des aktuellen Gefäßwiderstandes und der Leitfähigkeit. Unter Configuration Specification sind die Blöcke entsprechend den einzelnen Rechenoperationen aufgeführt. Unter Initial Conditions and Parameters werden die Konstanten spezifiziert.

TIME	OUTPUT(50)	OUTPUT(62)	OUTPUT(63)	OUTPUT(65)	OUTPUT(27)
0.000	0.5000E-04	0.5000E-04	0.5000E 04	0.2500E-03	0.4000E 02
5.000	0.5000E 01	0.1012E 02	0.5430E 00	0.1841E 01	0.4000E 02
10.000	0.1000E 02	0.1838E 02	0.5711E 00	0.1751E 01	0.4000E 02
15.000	0.1500E 02	0.2511E 02	0.6171E 00	0.1620E 01	0.4000E 02
20.000	0.2000E 02	0.3060E 02	0.6699E 00	0.1492E 01	0.4000E 02
25.000	0.2500E 02	0.3507E 02	0.7270E 00	0.1375E 01	0.4000E 02
30.000	0.3000E 02	0.3872E 02	0.7877E 00	0.1269E 01	0.4000E 02
35.000	0.3500E 02	0.4169E 02	0.8515E 00	0.1174E 01	0.4000E 02
40.000	0.4000E 02	0.4411E 02	0.9180E 00	0.1089E 01	0.4000E 02
45.000	0.4500E 02	0.4609E 02	0.9872E 00	0.1013E 01	0.4000E 02
50.000	0.5000E 02	0.4769E 02	0.1058E 01	0.9446E 00	0.4000E 02
55.000	0.5500E 02	0.4901E 02	0.1132E 01	0.8831E 00	0.4000E 02
60.000	0.6000E 02	0.5008E 02	0.1208E 01	0.8278E 00	0.4000E 02
65.000	0.6500E 02	0.5095E 02	0.1285E 01	0.7779E 00	0.4000E 02
70.000	0.7000E 02	0.5166E 02	0.1364E 01	0.7328E 00	0.4000E 02
75.000	0.7500E 02	0.5224E 02	0.1445E 01	0.6920E 00	0.4000E 02
80.000	0.8000E 02	0.5271E 02	0.1527E 01	0.6549E 00	0.4000E 02
85.000	0.8500E 02	0.5310E 02	0.1610E 01	0.6211E 00	0.4000E 02
90.000	0.9000E 02	0.5341E 02	0.1694E 01	0.5902E 00	0.4000E 02
95.000	0.9500E 02	0.5367E 02	0.1779E 01	0.5620E 00	0.4000E 02
100.000	0.1000E 03	0.5388E 02	0.1865E 01	0.5361E 00	0.4000E 02
105.000	0.1050E 03	0.5405E 02	0.1951E 01	0.5123E 00	0.4000E 02
110.000	0.1100E 03	0.5418E 02	0.2039E 01	0.4904E 00	0.4000E 02
115.000	0.1150E 03	0.5430E 02	0.2127E 01	0.4701E 00	0.4000E 02
120.000	0.1200E 03	0.5439E 02	0.2215E 01	0.4514E 00	0.4000E 02
125.000	0.1250E 03	0.5446E 02	0.2304E 01	0.4340E 00	0.4000E 02
130.000	0.1300E 03	0.5453E 02	0.2393E 01	0.4179E 00	0.4000E 02
135.000	0.1350E 03	0.5458E 02	0.2482E 01	0.4028E 00	0.4000E 02
140.000	0.1400E 03	0.5462E 02	0.2572E 01	0.3888E 00	0.4000E 02
145.000	0.1450E 03	0.5465E 02	0.2662E 01	0.3756E 00	0.4000E 02
150.000	0.1500E 03	0.5468E 02	0.2752E 01	0.3633E 00	0.4000E 02
155.000	0.1550E 03	0.5470E 02	0.2842E 01	0.3518E 00	0.4000E 02
160.000	0.1600E 03	0.5472E 02	0.2933E 01	0.3409E 00	0.4000E 02
165.000	0.1650E 03	0.5473E 02	0.3023E 01	0.3307E 00	0.4000E 02
170.000	0.1700E 03	0.5474E 02	0.3114E 01	0.3211E 00	0.4000E 02
175.000	0.1750E 03	0.5475E 02	0.3205E 01	0.3120E 00	0.4000E 02
180.000	0.1800E 03	0.5476E 02	0.3295E 01	0.3034E 00	0.4000E 02
185.000	0.1850E 03	0.5477E 02	0.3386E 01	0.2953E 00	0.4000E 02
190.000	0.1900E 03	0.5477E 02	0.3477E 01	0.2875E 00	0.4000E 02
195.000	0.1950E 03	0.5478E 02	0.3568E 01	0.2802E 00	0.4000E 02
200.000	0.2000E 03	0.5478E 02	0.3659E 01	0.2732E 00	0.4000E 02

**********OUTPUT DIMENSIONS**********

(5.000) PRINT INTERVAL

TIME	OUTPUT(50)	OUTPUT(62)	OUTPUT(31)	OUTPUT(49)	OUTPUT(27)
0.000	0.5000E-04	0.5000E-04	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
5.000	0.5000E 01	0.1012E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
10.000	0.1000E 02	0.1838E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
15.000	0.1500E 02	0.2511E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
20.000	0.2000E 02	0.3060E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
25.000	0.2500E 02	0.3507E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
30.000	0.3000E 02	0.3872E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
35.000	0.3500E 02	0.4169E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
40.000	0.4000E 02	0.4411E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
45.000	0.4500E 02	0.4609E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
50.000	0.5000E 02	0.4769E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
55.000	0.5500E 02	0.4901E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
60.000	0.6000E 02	0.5008E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
65.000	0.6500E 02	0.5095E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
70.000	0.7000E 02	0.5166E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
75.000	0.7500E 02	0.5224E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
80.000	0.8000E 02	0.5271E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
85.000	0.8500E 02	0.5310E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
90.000	0.9000E 02	0.5341E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
95.000	0.9500E 02	0.5367E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
100.000	0.1000E 03	0.5388E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
105.000	0.1050E 03	0.5405E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
110.000	0.1100E 03	0.5418E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
115.000	0.1150E 03	0.5430E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
120.000	0.1200E 03	0.5439E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
125.000	0.1250E 03	0.5446E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
130.000	0.1300E 03	0.5453E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
135.000	0.1350E 03	0.5458E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
140.000	0.1400E 03	0.5462E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
145.000	0.1450E 03	0.5465E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
150.000	0.1500E 03	0.5468E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
155.000	0.1550E 03	0.5470E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
160.000	0.1600E 03	0.5472E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
165.000	0.1650E 03	0.5473E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
170.000	0.1700E 03	0.5474E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
175.000	0.1750E 03	0.5475E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
180.000	0.1800E 03	0.5476E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
185.000	0.1850E 03	0.5477E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
190.000	0.1900E 03	0.5477E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
195.000	0.1950E 03	0.5478E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02
200.000	0.2000E 03	0.5478E 02	0.5480E 02	0.4092E-01	0.4000E 02

Abb. 19: PRINT der numerischen Ergebnisse des Blockschaltschemas der Gleichungen (9),(10) und (11). Darstellung der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck bei einem konstanten $PaCO_2$ von 40 mmHg. Gleichzeitige Darstellung des zerebralen Gefäßwiderstandes und der Leitfähigkeit, nebst den Konstanten a und b. Die Outputs entsprechen folgenden Ausgängen: CBF (62), PP (50), $PaCO_2$ (27), CVR (63), L (65), a-Wert (31), b-Wert (49).

Die Darstellung des CSMP-Programmausdrucks der Beziehung CBF = f(PP,$PaCO_2$), für $PaCO_2$ = k (Abb. 20), erklärt sich wie folgt: output 50,62,63,65,27 entspricht jeweils dem Perfusionsdruck, dem CBF, der CVR, der Leitfähigkeit und dem aktuellen $PaCO_2$. In der rechten Abbildung entsprechen die outputs 50,62,31,49,27 dem Perfusionsdruck, der Hirndurchblutung, der Konstanten a, der Konstanten b und der Konstanten $PaCO_2$. Der Programmausdruck gibt also die Koordinaten der Autoregulationskurve bei einem konstanten $PaCO_2$ von 40 mmHg wieder, wobei gleichzeitig das Verhalten des Widerstandes, bzw. der Leitfähigkeit zu ersehen ist. Gleiche CSMP-PRINTS der numerischen Werte für PP, CBF, L, CVR, a, b lassen sich für jede einzelne der folgenden Autoregulationskurven bei beliebigen $PaCO_2$-Werten erhalten (Abb. 20):

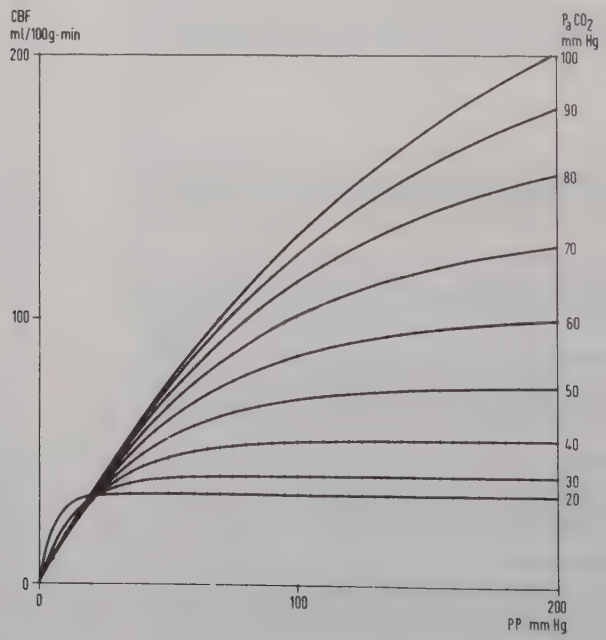


Abb. 20: CSMP-Computersimulation des Verhaltens der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck bei Hypo-, Normo- und Hyperkapnie. Die Ausgangsdaten beziehen sich auf den Menschen.

Die Darstellung der Autoregulationskurvenscharen bei konstanten CO_2-Drucken von 20 - 100 mmHg $PaCO_2$ zeigt die Abhängigkeit der Steilheit der Autoregulationskurven einerseits und die Abhängigkeit der Autoregulationsschwellen bzw. -niveaus andererseits vom aktuellen $PaCO_2$.

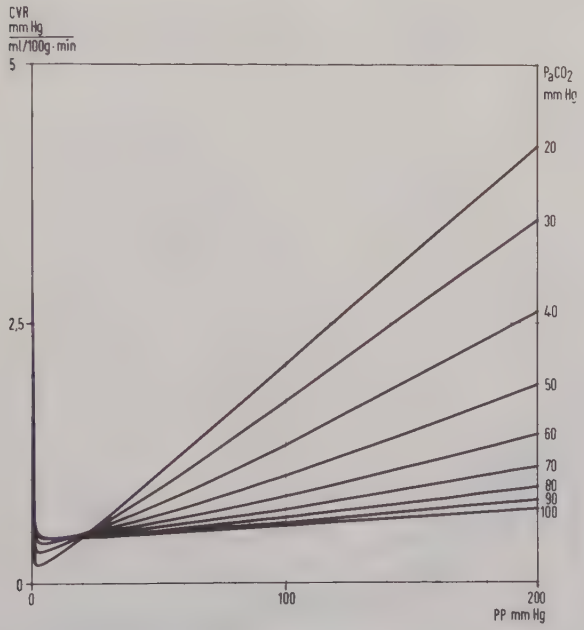


Abb. 21: CSMP-Computersimulation des Verhaltens des zerebralen Gefäßwiderstands in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck bei Hypo-, Normo- und Hyperkapnie.

Der zerebrale Gefäßwiderstand (Abb. 21) wächst mit zunehmendem Perfusionsdruck. Die Steilheit des Anstiegs der CVR ist abhängig vom Grad der Hypokapnie. Bei Perfusionsdrucken nahe null geht die CVR gegen unendlich.

Umgekehrt zeigt die Darstellung der Leitfähigkeit in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck bei je konstanten $PaCO_2$-Werten (Abb. 22) eine Abnahme bei zunehmenden Perfusionsdrucken, wobei die Steilheit der Abnahme abhängig ist vom Grad der Hypokapnie. Bei Hypokapnie und hohen Perfusionsdrucken ist die Abnahme der Leitfähigkeit beschleunigt gegenüber dem Verhalten der Leitfähigkeit bei Hyperkapnie und zunehmendem Perfusionsdruck.

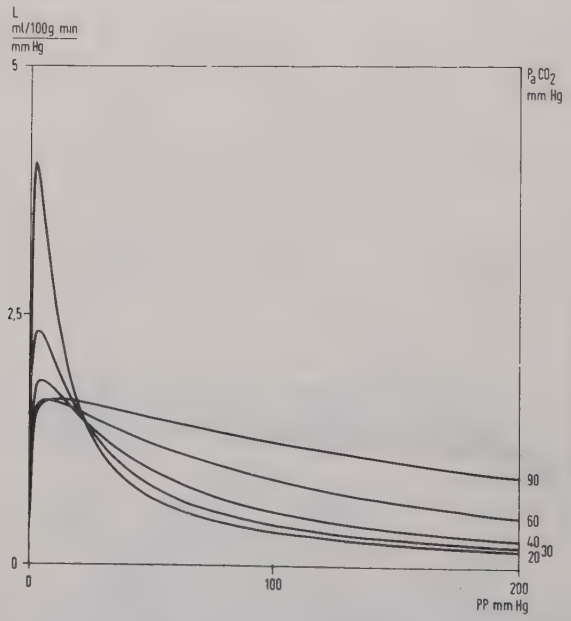


Abb. 22: Leitfähigkeit als Funktion von PP und $PaCO_2$ bei Hypo-, Normo- und Hyperkapnie.

2.4.3. Darstellung der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom CO_2-Druck bei verschiedenen, aber je konstanten Perfusionsdrucken. Zur Darstellung der Abhängigkeit des CBF

vom CO_2-Druck wird ein CO_2-Druckanstieg von 15 mmHg auf 100 mmHg simuliert. Dabei liegen jeweils aktuelle Perfusionsdrucke von 30 mmHg bis 180 mmHg vor. Das CSMP-Blockschaltschema (Abb. 16) wurde zur Simulation dieser Bedingungen modifiziert (Abb. 23).

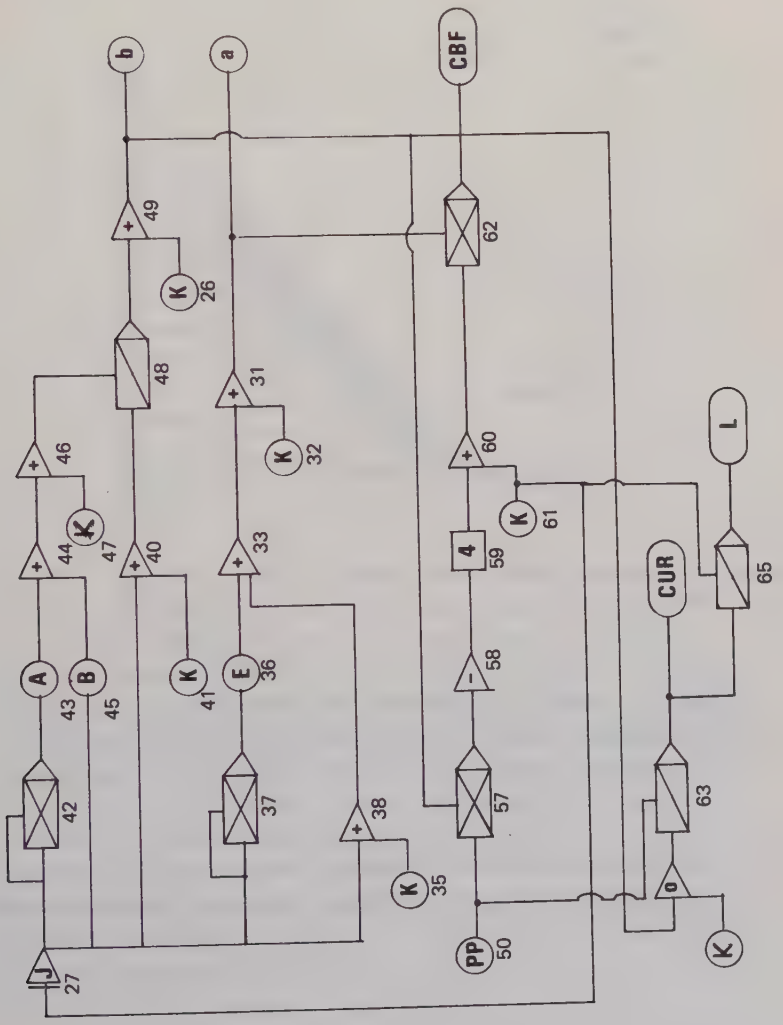


Abb. 23: Blockschaltschema zur Darstellung der Beziehung CBF = $f(PP,PaCO_2)$ bei PP = k (Block 50). Block 27 ($PaCO_2$) ist ein Integrierer, der den Anstieg des CO_2-Drucks simuliert.

Der CSMP-PLOT legt dar, daß bei zunehmenden CO_2-Drucken Durchblutungsmaxima erreicht werden. Dabei ist das Niveau der Maxima abhängig vom aktuellen Perfusionsdruck (Abb. 24).

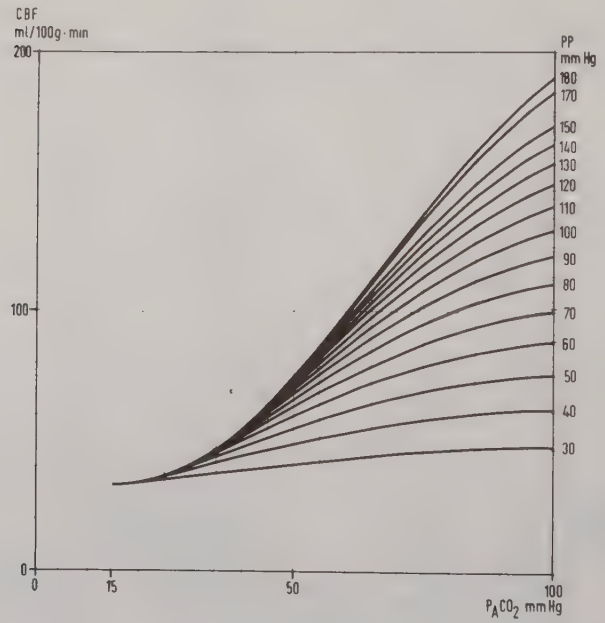


Abb. 24: Computersimulation des Verhaltens der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ bei Hypo-, Normo- und Hypertonie. Mit steigenden Perfusionsdrucken werden bei Hyperkapnie höhere CBF-Maxima angestrebt.

Die gleichzeitige Darstellung der Funktionen a = $f(PaCO_2)$ und b = $f(PaCO_2)$ ergibt folgende CSMP-PLOTS (Abb. 25,26):

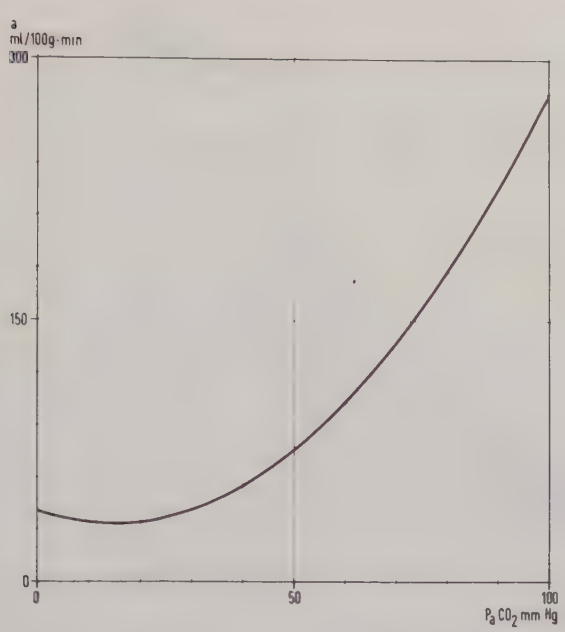


Abb. 25: CSMP-PLOT der Funktion a = f($PaCO_2$)

Der PLOT der Funktion a = f($PaCO_2$) gibt den Autoregulationssollwert als Funktion des $PaCO_2$ an. Dieser wird bei $PaCO_2$-Drucken von 15 mmHg minimal. Mit zunehmendem CO_2-Druck steigt der Autoregulationssollwert nicht linear an. Ein leichter Anstieg des Sollwertes bei CO_2-Drucken geringer als 15 mmHg $PaCO_2$ könnte durch die Tatsache bedingt sein, daß die Kurve in diesem Bereich einen Fehler enthält. Andererseits liegen auch keine experimentellen Angaben für diesen CO_2-Druckbereich vor, so daß dieser Fehler nicht anhand empirischer Werte diskutiert werden kann. Eine Vasokonstriktionsschwäche der Widerstandsgefäße in diesem Meßbereich würde den leichten Anstieg von a ebenfalls erklären.

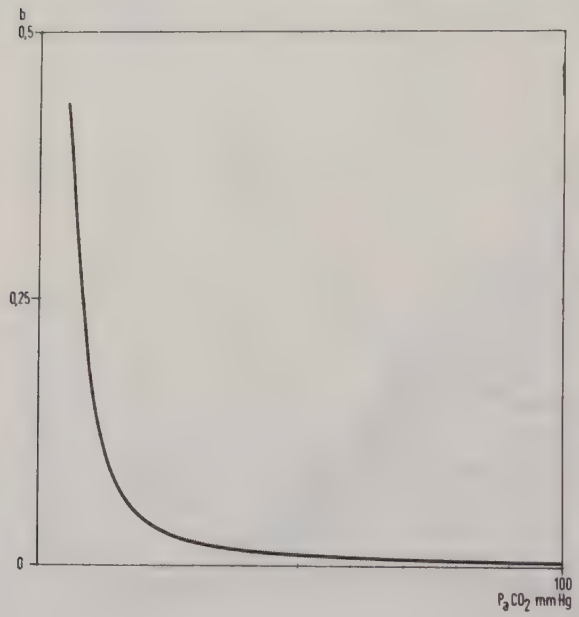


Abb. 26: CSMP-PLOT der Funktion b = f($PaCO_2$)

Die Funktion b = f($PaCO_2$) gibt die Steigung der Autoregulationskurven bei verschiedenen CO_2-Drucken an. Je größer b ist, umso größer ist die Steigung der Autoregulationskurven im Anfangsteil. Die Steigung ist bei niedrigen CO_2-Drucken größer, als bei hohen CO_2-Drucken. Bei CO_2-Drucken über 100 mmHg verändert sich die Steigung nur gering.

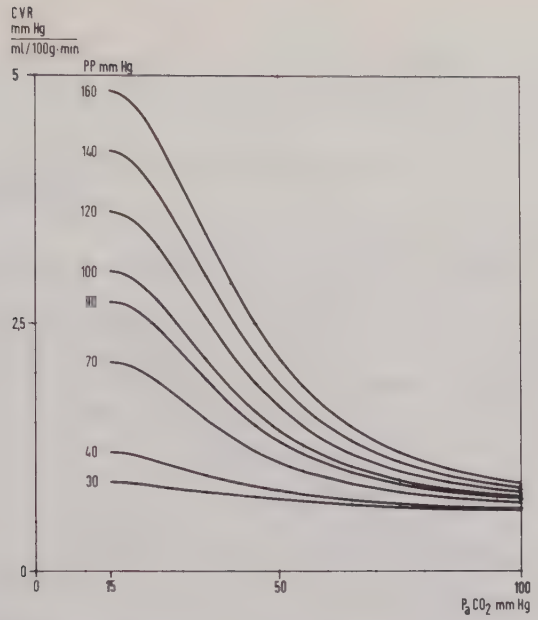


Abb. 27: Computersimulation des Verhaltens des zerebralen Gefäßwiderstandes in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ bei Normo-, Hypo- und Hypertonie. Die CVR sinkt bei zunehmendem CO_2-Druck nicht linear ab. Die Größe der CVR hängt bei konstanten CO_2-Drucken vom Perfusionsdruck ab.

Die Simulation des Verhaltens der CVR bei Zunahme des $PaCO_2$ zeigt, daß die Verringerung des zerebralen Gefäßwiderstandes bei zunehmendem $PaCO_2$ steiler ist, wenn hohe Perfusionsdrucke vorliegen (Abb. 27). Unter Hypokapnie ergeben sich maximale Gefäßwiderstände bei $PaCO_2$-Werten von 15 mmHg. Der CO_2-Effekt bei Hypotension ist gering. Bei Hyperkapnie nähern sich die CVR-Werte minimalen Werten an, die bei arteriellen CO_2-Drucken von mehr als 100 mmHg erreicht werden.

Die Leitfähigkeit verhält sich in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ bei konstanten Perfusionsdrucken wie folgt (Abb. 28):

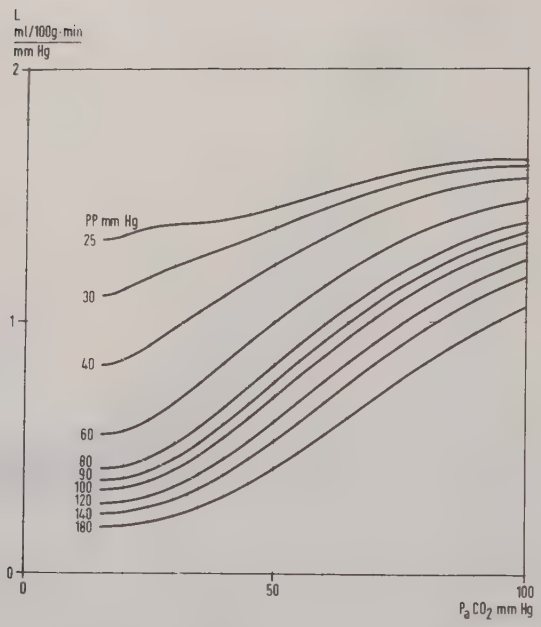


Abb. 28: Computersimulation des Verhaltens der Leitfähigkeit der Hirngefäße in Abhängigkeit vom arteriellen PCO_2 bei normo-, hypo- und hypertonen Versuchspersonen. Die Leitfähigkeit steigt mit wachsendem $PaCO_2$ nicht linear an.

Die Leitfähigkeit nimmt mit wachsendem $PaCO_2$ nicht linear zu. Erwartungsgemäß ist die Leitfähigkeit bei Hypotension und konstantem $PaCO_2$ größer, als bei Hypertension. Die Kurven verlaufen insgesamt S-förmig. Die dem Perfusionsdruck von 25 mmHg entsprechende Leitfähigkeitskurve enthält im Anfangsteil aus programmtechnischen Gründen eine Ungenauigkeit bei einem $PaCO_2$ von 30 mmHg.

Eine vergleichende Analyse der oben dargelegten Kurvenscharen im Verhältnis zu empirisch gewonnenen Ergebnissen ist Gegenstand des folgenden Teils.

E DISKUSSION [1]

1. Auswertung der Computersimulation der Autoregulationskurven

1.1. Die Autoregulationskurve bei $PaCO_2$ = 40 mmHg

Das Autoregulationsniveau des Simulationsmodells beträgt 54 - 55 ml/100g·min (vgl. 8,80,91,119 u.a.). Die Steilheit des CBF-Abfalls bei Hypotonie erreicht Werte, die größer als 0,1 ml/mmHg Druckdifferenz sind, erst bei Perfusionsdrucken unter 40 mmHg. Im einzelnen verhält sich der Autoregulationsindex $\frac{\Delta \text{ CBF}}{\Delta \text{ PP}}$ folgendermaßen:

Tabelle 7: Δ CBF/ Δ PP im CSMP-Modell in Abhängigkeit vom PP.

$\frac{\Delta \text{ CBF}}{\Delta \text{ PP}}$ ml/100g·min / mmHg	PP mmHg
0	200
0,005	150
0,038	100
0,086	80
0,129	70
0,194	60
0,281	50
0,440	40
0,662	30
0,996	20
1,500	10

1) Bei der Auswertung der Computersimulationsergebnisse werden, soweit zur Diskussion der unter Teil D 2.4. (Ergebnisse) dargelegten Kurven erforderlich ist, noch einmal tabellarisch Resultate aufgeführt. Resultate der CSMP-Simulation werden im Diskussionsteil auch dann aufgeführt, wenn es für das Verständnis der Schlußfolgerungen erforderlich ist, die aus den Simulationsergebnissen gezogen werden.

Der Autoregulationsindex ist bei einem PP von 0 - 10 mmHg bzw. einem SAP von 20 - 30 mmHg am größten. Dies stimmt auch mit den experimentellen Ergebnissen von CARLYLE und GRAYSON, zit. nach HIRSCH und KÖRNER (93) überein.

Die Darstellung der Autoregulationskurve in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck enthält den Begriff der Autoregulationsschwelle als Grenzwert einer zureichenden Autoregulationsfähigkeit bei hypotonen Perfusionsdrucken. Da in der Natur abrupte Grenzwerte höchst selten sind, ist die Autoregulationsschwelle nicht als fixer Punkt der Autoregulationskurve zu begreifen, sondern als zunehmende Erschwerung einer weiteren Kompensation aufgrund nahezu maximaler Gefäßweite. Wo die Autoregulationsantwort noch zureichend ist, ist demnach eine Frage der Definition, welche CBF-Differenz pro PP-Differenz man als volle Kompensation toleriert. Diese Auffassung stimmt auch mit der Tatsache überein, daß die experimentellen Ergebnisse bezüglich der Angabe der Koordinaten der Autoregulationsschwelle stark differieren. Nach FINNERTY (39) beträgt die Schwelle ein Drittel des Normalwertes des SAP. Nach einigen Autoren liegt sie zwischen 45 - 60 mmHg (84,169,261), nach anderen zwischen 50 - 70 mmHg (9,29,31). Definieren wir eine CBF-Differenz von 3 ml/10 mmHg Perfusionsdruckdifferenz als gerade noch tolerabel, so liegt die Autoregulationsschwelle des Simulationsmodells bei einem PP von 40 mmHg, während die Autoregulationsfähigkeit bei physiologischen Perfusionsdrucken von 80 bis 150 mmHg nur CBF-Veränderungen von 0,8 ml/10 mmHg Perfusionsdruckdifferenz zuläßt (41,84, 169,261).

Die obere Grenze der Autoregulationsfähigkeit im Sinne eines Durchbruchs der vasokonstriktorisch bedingten Vollkompensation (sog. break through phenomen) wurde im Computermodell zunächst nicht berücksichtigt, da über diesen Grenzwert nur sehr differierende Angaben vorliegen (2,34,38,84,95,158,183,188,225,232,233,236,242).

Die Autoregulationskurve schneidet die P-Achse unter den oben angegebenen Bedingungen bei einem SAP von 20 mmHg, bzw. einem Perfusionsdruck von 0 mmHg. In der Literatur finden sich u.a. folgende Angaben (Tabelle 8):

Tabelle 8: Schnittpunkt der Autoregulationskurve mit der P-Achse.

Schnittpunkt	Druck	Autor
12 - 15 mmHg	SAP	GREEN (66)
7 - 15 mmHg	SAP	JAMES (108)
10 - 20 mmHg	SAP	GRUBB (69)
20 - 30 mmHg	SAP	HIRSCH (93)
20 mmHg	SAP	LASSEN (135)
20 - 30 mmHg	SAP	GOTTSTEIN (64)
0 mmHg	SAP	HARPER (80)
10 mmHg	SAP	RAICHLE (198)
0 mmHg	PP	NEMOTO (177)

Der Schnittpunkt der P-Achse bei einem SAP von im Mittel 20 mmHg ist identisch mit einem Perfusionsdruck von 0 mmHg, da der piale Venendruck ca. 20 mmHg beträgt und der Perfusionsdruck durch die Differenz von arteriellem Systemdruck und pialem Venendruck gegeben ist.

Zusammenfassung:
Die Darstellung der Autoregulationskurve durch Computersimulation kann also bezüglich der wesentlichen Punkte Autoregulationsniveau, Autoregulationsindex und Schnittpunkt mit der X-Achse mit hinreichender Genauigkeit, entsprechend der Streubreite der experimentellen Ergebnisse (254), mit den vorliegenden Literaturergebnissen in Einklang

gebracht werden. Dies genügt dem Anspruch des Computermodells, prinzipielle Zusammenhänge aufzuzeigen.

1.2. Die Autoregulationskurve bei $PaCO_2$ 20 - 90 mmHg

HÄGGENDAL und JOHANNSON (74) beobachteten 1965 einen Autoregulationsverlust bei hyperkapnischen $PaCO_2$-Werten (70 - 90 mmHg) bei Hunden, während Autoregulation bei normo- und hypokapnischen Werten present war. Autoregulation und CO_2-Reaktivität sind unter diesen Umständen dissoziiert, da letztere vorhanden bleibt ("dissociated vasoparalysis"). Diese Erscheinung beruht auf einem shift der Autoregulationsschwelle zu höheren Blutdruckwerten (74,190,198). Zu diesem Phänomen liegen so gut wie keine systematischen quantitativen Untersuchungen vor. Ein Vergleich der wenigen vorhandenen Ergebnisse mit der Computersimulation ergibt gute Übereinstimmung (Tabelle 9).

Tabelle 9: Shift der unteren Autoregulationsschwelle in Abhängigkeit vom $PaCO_2$. Vergleich von CSMP-Simulation und experimentellen Befunden.

$PaCO_2$ mmHg	Autoregulationsschwelle (PP) CSMP-Wert mmHg	Literatur-Wert mmHg	Lit.
"Hypokapnie" 20	35	30	190
"Normokapnie" 40	40 - 50	40 - 70	11,135,190
"Hyperkapnie" bis 60	75	70	190
bis 90	175	180	79

2. CO_2-Antwortkurven der Hirndurchblutung

Eine vom Verfasser tabellarisch aufgezeichnete Auswahl von Untersuchungen der zurückliegenden 30 Jahre zur CO_2-Druckempfindlichkeit der Hirndurchblutung (Tabelle 10) zeigt, daß nur wenige Autoren die Parameter CO_2-Druck und Perfusionsdruck bzw. SAP gleichzeitig angeben. Darüber hinaus wird die Vergleichbarkeit der gemessenen CBF-Werte durch die unterschiedlichen Narkosemethoden eingeschränkt. Die Spalten $CMRO_2$ und $CBF/PaCO_2$ dokumentieren dies ebenfalls durch die relativ große Streubreite der numerischen Werte. Dabei sind die Unterschiede zum Teil auch durch die Wahl des Versuchstieres bedingt. Dennoch ergibt ein Vergleich der durch CSMP-Simulation gewonnenen Daten mit den, in entsprechenden experimentellen Versuchsanordnungen gefundenen Werten, eine sehr gute Übereinstimmung von Modell und Wirklichkeit (Tabelle 11). Dem Vergleich wurden Ergebnisse von CSMP-Simulationsläufen zugrundegelegt, die unter näherungsweise gleichen, allerdings simulierten Bedingungen stattfanden, wie sie in den aufgeführten experimentellen Arbeiten dargelegt werden. Im einzelnen werden die,unter der Bedingung eines meist angegebenen konstanten SAP- und $PaCO_2$-Wertes gemessenen Hirndurchblutungsgrößen über den $PaCO_2$-Druckbereich von 15 - 90 mmHg mit den CBF-Werten des CSMP-Modells, unter Vorgabe derselben Drucke, verglichen. Angemerkt sei hier, daß das Simulationsprogramm in der Lage ist, für beliebige Bedingungen hinsichtlich des aktuellen CO_2-Drucks und Perfusionsdrucks, entsprechende CBF-Werte zu errechnen, die dann zum Literaturvergleich herangezogen werden können. Die dargelegten Daten bezüglich der CO_2-Druckabhängigkeit des CBF bei konstanten Perfusionsdrucken (Tabelle 11) sprechen insgesamt für eine gute Übereinstimmung von CSMP-Modellwerten und Literaturangaben. Dabei müssen allerdings auch Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der experimentellen Versuchsanordnungen berücksichtigt werden (254).

Tabelle 10: Literaturübersicht zur CO_2-Druckempfindlichkeit der Hirndurchblutungsgröße. Die Tabelle enthält das Erscheinungsjahr der zit. Arbeiten und eine Literaturnummer, die auf das Literaturverzeichnis im Anhang bezogen ist. Aufgelistet werden die Parameter Narkosemethode, Bestimmungsmethode des CBF-Wertes und Versuchstier. Das Zeichen x bedeutet, daß die Autoren numerische Werte zu den Parametern SAP, CO_2-Druck, CBF und CVR angeben. Als Kriterium der Genauigkeit von eventuellen Literaturvergleichen wird der Quotient Δ CBF/Δ $PaCO_2$ berücksichtigt. Ebenso enthält die Tabelle Angaben über die jeweils aufgeführten $CMRO_2$-Werte (Tabelle 10: S. 66)

Tabelle 11: Vergleich von CSMP-Simulationsdaten mit experimentell gefundenen Werten zur CO_2-Druckempfindlichkeit der Hirndurchblutungsgröße. Berücksichtigung finden die Parameter CBF, PP bzw. SAP, CVR bzw. L und $PaCO_2$ unter der Bedingung vergleichbarer Perfusionsdrucke bzw. CO_2-Drucke. Dabei werden die experimentellen Methoden und die verwandten Species (M = Mensch, R = Rhesusaffe, H = Hund) mit aufgeführt. Die Literaturnummer bezieht sich auf die Literaturliste im Anhang der Arbeit. Der Index 80 bedeutet, daß die errechnete CVR bzw. L auf den Perfusionsdruck von 80 mmHg bezogen ist.

Die Tabelle 11 ist wie folgt zu lesen: es werden CBF-Werte für den CO_2-Druckbereich von 15 - 100 mmHg angegeben. Bei einem $PaCO_2$ von 25 mmHg im Experiment wurde z.B. ein CBF-Wert von 36,7 ml/100g.min gefunden. Die Computersimulation errechnet für den $PaCO_2$ von 25 mmHg einen CBF-Wert von 36 ml/100g·min. Bei einem $PaCO_2$ von 27 mmHg (CSMP), bzw. 26,6 mmHg im Experiment, entspricht dem experimentell gefundenen CBF-Wert von 38,1 ml/100g·min ein CSMP-Wert von ebenfalls 38,1 ml/100g·min Hirndurchblutung. Dabei war der Gefäßwiderstand im Experiment 2,3 mmHg·min·100g/ml, während der CVR-Wert im CSMP-Modell 2,45 mmHg·min·100g/ml beträgt. Wegen besserer Übersichtlichkeit werden CVR-Werte bzw. L-Werte für CO_2-Drucke nur im Abstand von 10 mmHg angegeben. Bei Hypokapnie von 65 mmHg $PaCO_2$ experimentell, bzw. 65 mmHg $PaCO_2$ im CSMP-Modell, entspricht dem CBF-Wert der Literatur von 85 ml/100g·min ein simulierter CBF-Wert von 85,9 ml/100g·min. Die Prozentangaben der Spalte CBF sind auf CSMP-Modell-100% umgerechnet. (Tabelle 11: S. 67)

CO_2- REAKTIVITÄT DES CBF

Jahr	V.P.	Lit.	$CMRO_2$	$\frac{CBF}{PaCO_2}$	Narkose	Methode	CVR	CBF	SAP	Vol. CO_2	$PaCO_2$
1943	M	246	3,60	1,75	keine	-	x	-	-	x	-
1943	M	246	3,80	1,34	keine	-	x	-	-	x	-
1943	M	246	3,30	2,17	keine	-	x	-	-	x	-
1946	M	118	3,60	1,75	keine	N_2O	-	x	x	-	x
1948	M	120	3,60	1,75	keine	N_2O	x	x	x	-	x
1955	M	187	-	-	keine	N_2O	x	x	x	x	x
1959	M	128	3,80	1,34	keine	N_2O	x	-	-	-	x
1961	M	244	3,30	2,17	keine	N_2O	x	x	x	-	x
1962	M	124	1,50	0,43	thiopental	N_2O	-	x	-	-	x
1964	R	204	-	-	pentobarbital	Thermoistor	x	x	x	-	x
1965	M	4	2,39	1,06	thiopental + N_2O	^{85}Kr	-	x	-	-	x
1965	M	156	3,31	-	keine	^{85}Kr-Des.	x	x	x	-	x
1965	M	218	-	-	keine	AVD O_2	-	x	-	x	x
1965	H	82	-	1,25	nitrous oxide	^{85}Kr	-	x	x	-	x
1965	H	74	-	-	pentobarbital	^{85}Kr	x	x	x	-	x
1965	H	81	-	1,25	nitrous oxide		-	x	-	-	x
1967	H	217	-	-	pentobarbital	N_2O	x	x	x	-	x
1967	H	213	-	-	keine	AVD O_2	-	x	-	-	x
1968	M	252	2,39	1,06	thiopental + N_2O	^{85}Kr	-	x	-	-	x
1969	P	108	3,08	1,22	pentobarbital	^{85}Kr	-	x	x	-	x
1970	H	199	1,90	0,90	halothane (1%)	^{85}Kr	-	x	-	-	x
1971	H	53	1,58	0,19	pentobarbital	N_2O	-	x	-	-	x
1971	H	53	2,40	0,69	pentobarbital	AVD O_2	-	x	-	-	x
1971	H	53	3,45	1,47	pentobarbital		-	x	-	-	x
1971	H	53	4,68	3,48	pentobarbital		-	x	-	-	x
1972	H	21	-	-	pentobarbital	4 radio anti-pyrine J^{131}	x	x	x	-	x
1973	R	70	-	1,80	phencyclidine	$H_2{}^{15}O$ (int. carb.	-	x	-	-	x
1973		246	-	1,11	pentobarbital	cerebr. ven. flo.	-	x	-	-	-
1973	M	91	-	-	nitrous oxide	Xenon	-	x	x	-	x
1974	H	107	-	-	pentobarbital	mikrosphere m.	-	x	-	x	x
1974	R	192	-	-	nitrous oxide	Xenon	-	x	x	-	x
1974	R	153	-	-	phencyclidine	hydr. clear.	-	x	-	-	x
1975	H	170	-	-	Suvital 2,5%	Xenon	-	x	pp	-	x

Tabelle 10

Unter V.P. bedeutet M : Mensch, R : Rhesusaffe , H : Hund

CBF ALS FUNKTION DES ARTERIELLEN CO_2-DRUCKS

COMPUTERSIMULATION				LITERATURWERTE								
CBF	PP	CVR_{80}	L_{80}	$PaCO_2$	$PaCO_2$		CBF	SAP	CVR	Lit.	Methode	V.P.
33,0	80			15		63,7%	31,8			244	N_2O	M
				15		-40,0%	32,0			192	Xenon	R
33,9	80			20	20,0	66,0%	34,4			244, 155	Hydr. clear.	R
36,0	80	2,45	0,40	25	25,0	68,0%	36,7			213	$AVDO_2$	M
38,1	80			27	26,6		38,1	86	2,3	202	$AVDO_2$	M
40,8	80			30	30,0	75,0%	39,7			244	N_2O	M
42,9	80			32	32,2		42,7	90	2,0	244	N_2O	M
46,4	80	1,92	0,50	35	35,0	84,0%	44,5			244	N_2O	M
50,1	80			38	38,4		51,0	87	1,7	187	N_2O	M
51,4	80			39	39,4		52,0	98		187	N_2O	M
52,7	80			40								
54,0	80			41	41,0		53,3	90	1,7	156	^{85}Krypt. Des.	M
55,4	80			42								
56,7	80			43					1,6	120	N_2O	M
58,0	80			44	44,0	+ 9,3%	57,9			220	$AVDO_2$	M
59,3	80	1,48	0,67	45	44,7		57,0	95		187, 220	$AVDO_2$, N_2O	M
63,4	80			48	48,0	+23,3%	64,1			246	$AVDO_2$	M
72,5	125			50	50,0		72,0	100-160		70	^{15}O-Carb.-Hb.	R
76,4	100			52	52,0	+40,0%	79,7		1,1	120, 220	N_2O	M
75,7	90	1,18	0,84	55								
92,3	125			60	60,0		91,0	100-160		70	^{15}O-Carb.-Hb.	R
				62	61,9	+74,0	92,2			192	Xenon	R
85,9	80	1,00	0,99	65	65,0		85,0	124		177	Xenon	H
116,8	125			73	73,0		120,0	100-160		70	^{15}O-Carb.-Hb.	R
95,2	80	0,88	0,11	75								
128,5	125			80								
103,4			0,12	85								
121,0	90	0,80		90	90-95		125,0	130		177	Xenon	H
109,2	80	0,75	0,13	95								
111,2	80			100								

Tabelle 11

Die Prozentangaben in der Spalte CBF sind auf CSMP-Modell 100% umgerechnet

Unter V.P. bedeutet M : Mensch, R : Rhesusaffe, H: Hund

2.1. CO_2-Antwortkurven bei normotonen Blutdrucken

Die simulierten Antwortkurven der Funktion CBF = f($PaCO_2$, PP), bei PP = konstant (Abb. 24), verlaufen von einem gemeinsamen unteren Grenzwert aus bei 33 ml/100g·min, der bei CO_2-Drucken zwischen 15 - 20 mmHg liegt (vgl. 15,82, 120,204,228 u.a.). Im Mittelteil verlaufen die Kurven zwischen 40 - 60 mmHg $PaCO_2$ nahezu linear (vgl. 192). Die maximale Steigung ($\frac{ml \cdot 100g^{-1} \cdot min^{-1}}{mmHg}$) beträgt bei Perfusionsdrucken von 80 mmHg 1,3, bei PP = 90 mmHg 1,5, bei PP = 100 mmHg 1,6 (vgl. 12,79,118,120,128,244,246). Obere Grenzwerte werden bei CO_2-Drucken über 100 mmHg angestrebt (vgl. 179,192,219), wenn normotone Perfusionsdrucke vorliegen. Die durch $PaCO_2$-Druckveränderungen induzierte Widerstandsveränderung ($\frac{mmHg}{ml \cdot 100g^{-1} \cdot min^{-1}}$) führt unter einem Perfusionsdruck von 80 mmHg bei Hypokapnie von 15 mmHg zu einer CVR von 2,4. Bei PP = 90 mmHg beträgt dieser Wert 2,7, bei PP = 100 mmHg ist die CVR = 3,0. Umgekehrt beträgt bei den unter 1,5 angegebenen Bedingungen die Leitfähigkeit ($\frac{ml}{mmHg \cdot 100g \cdot min}$) bei Hypokapnie von 15 mmHg bei PP = 80 mmHg: 0,41, bei PP = 90 mmHg: 0,37 und bei PP = 100 mmHg: 0,33.

Bei Hyperkapnie erreicht die Leitfähigkeit im untersuchten Bereich bis $PaCO_2$ von 115 mmHg folgende maximale Werte:

Tabelle 12: Maximale Leitfähigkeit bei Hyperkapnie im CSMP-Modell (Einheiten wie im Text)

PP	L_{max}	$PaCO_2$
100	1,360	115
90	1,389	115
80	1,420	115

Die Widerstände verhalten sich dann wie folgt:

Tabelle 13: Minimaler Gefäßwiderstand bei Hyperkapnie im CSMP-Modell (Einheiten wie im Text).

PP	CVR	$PaCO_2$
100	0,73	115
90	0,72	115
80	0,70	115

2.2. CO_2-Antwortkurven bei hyper- und hypotonen Perfusionsdrucken

HOYER (98) fand bei einem PP von 43 mmHg einen CBF von 32,2 ml/100g·min bei einem arteriellen PCO_2 von 37 mmHg. Eine Erhöhung des $PaCO_2$ auf 82 mmHg ergab bei demselben Perfusionsdruck einen CBF von nunmehr 64,6 ml/100g·min (dogs). HARPER (82) gibt bei Hypotension (50 mmHg SAP bzw. 35 mmHg PP) ein Erlöschen des CO_2-Effektes an. Nach dem vorliegenden Simulationsmodell läßt sich für einen PP von 40 mmHg und einem $PaCO_2$ von 85 mmHg ein CBF von 61 ml/100g·min errechnen. Dies entspricht gegenüber dem CBF bei Normokapnie und gleichem PP einer Steigerung von +17 ml/100g·min. Ein Sistieren des CO_2-Effektes findet sich nach unserem Modell bei Perfusionsdrucken um 25 mmHg. Das vorliegende Simulationsmodell ermöglicht im Gegensatz zu den bisher angegebenen, teils diskrepanten Einzelmessungen, eine kontinuierliche Beschreibung der CO_2-Antwortkurven in Abhängigkeit vom PP, wie sie von HARPER bereits 1965 vorausgesagt, aber noch nicht umfassend dargestellt wurde (81).

Tabelle 14: CSMP-Daten zu den CO_2-Antwortkurven bei Normo-, Hyper- und Hypotonie. Es wurden als Beispiele Perfusionsdrucke von 80, 180 und 30 mmHg gewählt.

$PaCO_2$ mmHg	PP mmHg	CBF ml/100g·min	PP mmHg	CBF ml/100g·min	PP mmHg	CBF ml/100g·min
15	80	33,0	180	33,0	30	33,0
25	80	36,6	180	36,6	30	35,2
35	80	46,4	180	47,0	30	37,6
40	80	52,7	180	54,7	30	38,7
45	80	59,3	180	64,5	30	39,8
55	80	72,6	180	86,4	30	42,2
65	80	84,8	180	111,8	30	44,4
75	80	95,2	180	137,5	30	46,3
85	80	103,4	180	161,4	30	47,6
95	80	109,2	180	181,8	30	48,3
105	80	112,6	180	197,7	30	48,3
115	80	113,5	180	208,3	30	----

PP ist als SAP - ICP definiert und schließt den Druckgradienten PAP (pial arterial pressure) - PVP (pial venous pressure) ein. Letzterer variiert in Abhängigkeit vom Autoregulationszustand. Dieser Aspekt bleibt im Modell zunächst unberücksichtigt. Die Tabelle zeigt, daß bei Hypokapnie gleiche CBF-Minima von 33 ml/100g·min für Hypo- und Hypertonie gefunden werden.

2.3. Die Steigung der CO_2-Antwortkurven als Funktion des $PaCO_2$

Die Steigung der CO_2-Antwortkurven ist Ausdruck der spezifischen Reaktivität der widerstandsregelnden Gefäße auf Änderungen im CO_2-Druck.

Sie errechnet sich als $SR = \frac{\Delta CBF}{\Delta PaCO_2}$ bei konstantem Perfusionsdruck.

SR = spezifische CO_2-Sensibilität der Widerstandsgefäße.

Über den Gang der Gefäßsensibilität gegenüber CO_2-Druckänderungen gibt die folgende Tabelle 15 Aufschluß:

Tabelle 15: Spezifische CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck. Δ CBF/ Δ 10 mmHg wurde für PP von 90,60, 120 mmHg nach CSMP-Simulationsdaten errechnet. Die Tabelle enthält von links nach rechts die Veränderung des CO_2-Drucks in Schritten von 10 mmHg. Daneben folgt die dadurch hervorgerufene Hirndurchblutungsveränderung, der vorliegende Perfusionsdruck und der mittlere CO_2-Druck, bezogen auf die in der ersten Spalte dargestellte CO_2-Druckdifferenz von 10 mmHg. Der rechte Teil der Tabelle enthält den gleichen Werte-Set für einen Perfusionsdruck von 60 mmHg, bzw. 120 mmHg.

$PaCO_2$	Δ CBF	PP	CO_2	Δ CBF	PP	Δ CBF	PP
15 - 25	3,6	90	20	3,6	60	3,6	120
25 - 35	10,1	90	30	8,5	60	10,4	120
35 - 45	14,0	90	40	9,9	60	15,9	120
45 - 55	15,0	90	50	9,2	60	18,8	120
55 - 65	14,1	90	60	8,2	60	19,0	120
65 - 75	12,2	90	70	6,6	60	17,4	120
75 - 85	9,8	90	80	5,1	60	14,8	120
85 - 95	7,2	90	90	3,33	60	11,1	120
95 -105	4,4	90	100	1,6	60	8,0	120
105 -115	1,6	90	110	0	60	4,1	120

Wie aus Tabelle 15 hervorgeht, verändert sich die Hirndurchblutung im CSMP-Modell pro Δ 10 mmHg $PaCO_2$-Druck in unterschiedlichem Ausmaß, bezogen auf den Grad der vorliegenden Hyperkapnie bzw. Hypokapnie. Weiterhin ist zu ersehen, daß diese CBF-Änderungen bei niedrigen Perfusions-

drucken geringer ausfallen. Die Maxima der CBF-Änderung liegen bei PP = 60 mmHg bei niedrigeren CO_2-Drucken, nämlich bei 40 mmHg gegenüber 50 mmHg bei PP = 90 mmHg und 60 mmHg $PaCO_2$ bei einem PP von 120 mmHg.

Die graphische Darstellung der CO_2-Sensibilität der Widerstandsgefäße in Abhängigkeit vom aktuellen $PaCO_2$ verdeutlicht dies (Abb. 29).

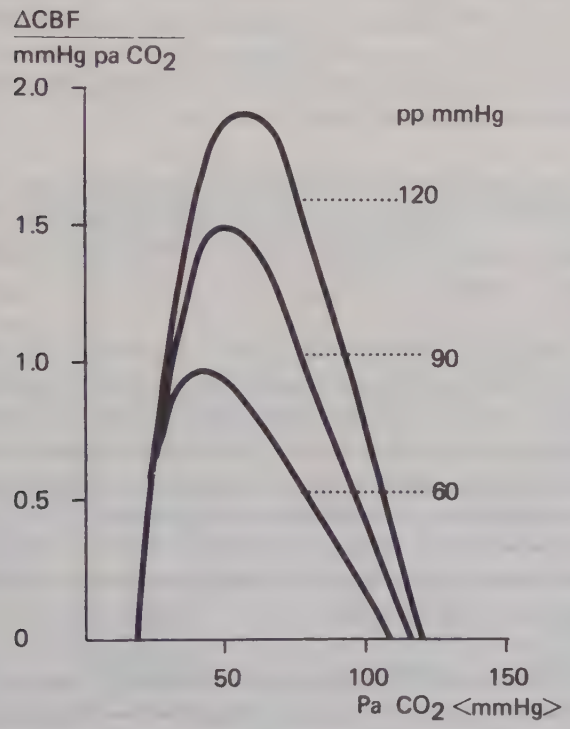


Abb. 29: Spezifische CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße in Abhängigkeit vom CO_2-Druck bei konstanten Perfusionsdrucken. Die maximale Hirndurchblutungsänderung pro 10 mmHg CO_2-Druckänderung ist bei höheren Perfusionsdrukken größer. Die Maxima verschieben sich bei hohen Perfusionsdrucken zu höheren CO_2-Druckwerten.

Die oben dargestellten Kurven der CO_2-Gefäßsensibilität (Abb. 29) in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ ermöglichen folgende Schlüsse:

1. Die Kurven schneiden im Anfangsteil die x-Achse in einem gemeinsamen Punkt bei einem CO_2-Druck zwischen 15 und 20 mmHg. Dies entspricht dem Punkt maximaler durch Hypokapnie erreichbarer Vasokonstriktion. Offen bleibt zunächst, ob an diesem Punkt absolute maximale Vasokonstriktion vorliegt, oder ob das perivaskuläre PH einen bestimmten Grenzwert nicht unterschreiten kann. In beiden Fällen würde die Gefäßsensibilität gegenüber CO_2-Druckerniedrigung = 0 sein. Hinweise zur Klärung dieser Frage gibt der weiter unten dargelegte Vergleich der maximalen CVR-Werte bei Hypokapnie bzw. bei Hypertonie.

2. Die maximale Gefäßsensibilität liegt unter normotonen Perfusionsdrucken bei noch physiologischen CO_2-Druckwerten, d.h. bei einem PP von 85 mmHg bei CO_2-Druckwerten um 45 mmHg.

3. Die maximale Gefäßsensibilität verlagert sich mit steigenden Perfusionsdrucken zu höheren CO_2-Druckwerten. Sie nimmt in ihrem absoluten Wert mit steigendem Perfusionsdruck gleichsinnig zu. Diesem Phänomen liegt möglicherweise die perfusionsdruckbedingte Vasokonstriktion zugrund, die größere Gefäßradiusveränderungen bei CO_2-Druckzunahme erlaubt. Offen bleibt, ob bei den Sensibilitätsmaxima jeweils dieselben Gefäßdurchmesser vorliegen. Jedenfalls ist dies denkbar.

4. Bei extrem hohen CO_2-Drucken nimmt die Sensibilität der Gefäße wieder ab, d.h. eine starke Vordilatation behindert eine weitere vasodilatorische CO_2-Antwort der Gefäße, eine Tatsache, die durch die zunehmende Wandspannung der Gefäße erklärt werden kann.

5. Die Sensibilitätskurven schneiden die x-Achse erneut bei CO_2-Drucken 110 mmHg. Diese Punkte entsprechen maximaler durch Hyperkapnie erreichbarer Vasodilatation. Eine weitere CO_2-Druckerhöhung bewirkt dann keine Gefäßreaktion mehr. Diese Schnittpunkte verlagern sich mit zunehmendem Perfusionsdruck zu höheren CO_2-Drucken. Dieses Verhalten bedeutet, daß der vasokonstriktorisch wirkende Einfluß hoher Perfusionsdrucke eine Gefäßantwort auch bei höchsten CO_2-Drucken begünstigt, so daß die Sensibilität der Gefäße erst bei größeren CO_2-Drucken gegen 0 geht.

Zusammengefaßt dokumentieren die durch CSMP-Simulation erstmals erstellten CO_2-Sensibilitätskurven die Charakteristik der Gefäßreagibilität gegenüber CO_2-Druckänderungen und die Art der Abhängigkeit der CO_2-Sensibilität vom Perfusionsdruck.

2.4. Die maximale CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße als Funktion vom Perfusionsdruck

Wie aus Abschnitt 2.3. hervorgeht, nimmt die absolute Größe der maximalen CO_2-Antwortfähigkeit, welche als maximale Steigung der CO_2-Antwortkurven definiert ist, mit wachsendem Perfusionsdruck zu. Dies bedeutet, daß die maximale Hirndurchblutungsänderung pro mmHg $PaCO_2$-Druckänderung mit wachsendem Perfusionsdruck größer wird.

Tabelle 16: Die maximale CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße als Funktion vom PP nimmt mit steigendem PP zu.

PP mmHg	$\frac{\Delta \text{ CBFmax}}{\Delta \text{ PaCO}_2}$ $\frac{\text{ml/100g·min}}{\text{mmHg}}$
20	0,08
25	0,15
30	0,23
40	0,48
50	0,69
60	0,93
70	1,14
80	1,33
90	1,50

PP mmHg	$\frac{\Delta \text{ CBFmax}}{\Delta \text{ PaCO}_2}$ $\frac{\text{ml/100g·min}}{\text{mmHg}}$
100	1,65
110	1,77
120	1,90
130	2,04
140	2,16
150	2,27
160	2,40
170	2,50
180	2,58

In Tabelle 16 wird die bei einem konstanten Perfusionsdruck jeweils maximal mögliche CBF-Änderung pro mmHg $PaCO_2$-Änderung für verschiedene Perfusionsdrucke dargelegt ($\frac{\triangle CBFmax}{\triangle PaCO_2}$). Die graphische Darstellung der Beziehung der maximal möglichen CO_2-Antwort der Gefäße in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck ergibt eine lineare Korrelation im Bereich von 30 - 80 mmHg Perfusionsdruck (Abb.30).

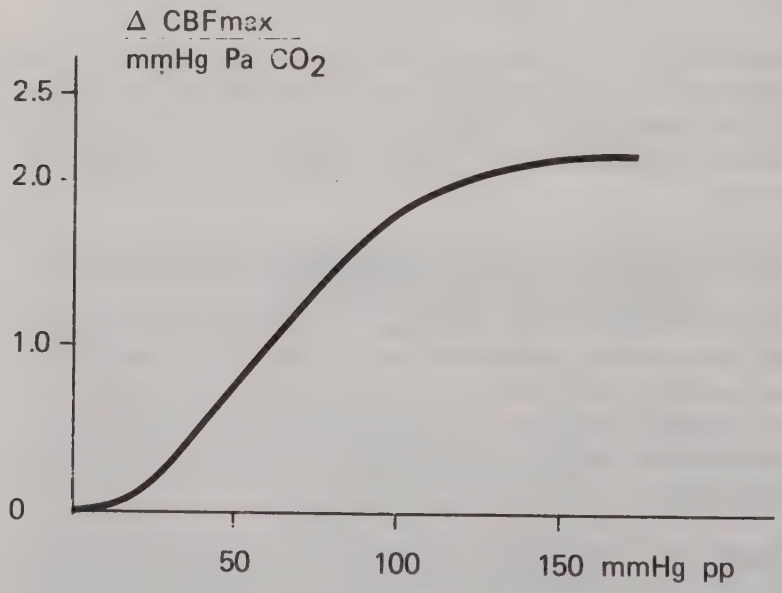


Abb. 30: Maximale CBF-Änderung (ml/100g·min/mmHg$PaCO_2$-Änderung) als Funktion vom Perfusionsdruck. Im Perfusionsdruckbereich von 30 - 80 mmHg ist die Beziehung linear. Die Abb. 30 verdeutlicht, daß bei hypotensiven Verhältnissen, die maximal mögliche CBF-Änderung pro mmHg $PaCO_2$-Änderung linear abnimmt.

Die Abnahme der maximalen CBF-Änderung pro mmHg CO_2-Druckänderung im arteriellen Schenkel der Widerstandsgefäße bei

Hypotonie läßt sich wie folgt erklären:
Unter diesen Bedingungen behindert eine Vordilatation als Antwort auf die Hypotension die CO_2-Reaktivität, indem die Dilatationsantwort auf CO_2-Druckänderung partiell vorweggenommen wird. Bei Perfusionsdrucken unter 30 - 40 mmHg wird die maximale CO_2-Sensibilität nur noch geringfügig verändert, da bereits fast maximale Vordilatation vorliegt. Andererseits steigt die maximale CO_2-Reaktivität unter hypertensiven Verhältnissen weiter an, was mit erhöhter Dilatationsfähigkeit der Widerstandsgefäße unter autoregulatorisch bedingter vorbestehender Vasokonstriktion erklärt werden kann. Insofern handelt es sich bei dem Phänomen der Autoregulation und der CO_2-abhängigen "chemical response" der Widerstandsgefäße um konkurrierende Mechanismen. Nehmen wir an, daß bei maximal möglicher CO_2-Reaktivität der Widerstandsgefäße jeweils derselbe Gefäßradius zugrundegelegt werden kann, so kann der lineare Teil der Kurve in Abb. 30 wie folgt interpretiert werden:
Bei wachsendem Perfusionsdruck und konstantem Radius fließt, entsprechend dem Stromstärke-Druckdiagramm, unter der Annahme der Gültigkeit des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes linear mehr durch das Gefäßsystem.

Anders liegen nach dem CSMP-Modell die Verhältnisse bei Hypertension. Die Zunahme der maximal möglichen CBF-Änderung verläuft nicht mehr linear, sondern strebt einem Grenzwert zu. Dieses Verhalten der Kurve läßt sich zwanglos durch die zunehmende Vorkonstriktion der Widerstandsgefäße erklären, die zur Folge hat, daß die maximale Hirndurchblutungszunahme pro mmHg $PaCO_2$-Änderung zwar mit höheren Perfusionsdrucken zunimmt, jedoch die Vasokonstriktion so stark ist, daß der höhere Perfusionsdruck sich nicht voll über das Stromzeitvolumen durchsetzen kann.

Zusammenfassend gesagt, weist die Kurve der maximalen CBF-Antwort pro mmHg CO_2-Änderung in Abhängigkeit vom Perfu-

sionsdruck einen S-förmigen Verlauf auf. Die Darstellung der maximalen CO_2-Antwortfähigkeit als Funktion vom Perfusionsdruck findet sich in den experimentellen Arbeiten, die dem Autor zur Zeit vorliegen, nur in Teilaspekten (1,70,79), was durch den Mangel an untereinander vergleichbaren experimentellen Daten erklärt werden muß. Die Kurve kann jedoch für das bessere Verständnis der Interaktion von Perfusionsdruck und CO_2-Druck als dienlich angesehen werden.

2.5. Der Widerstand (CVR) als Funktion des $PaCO_2$ und PP

Die CVR verhält sich im CSMP-Modell in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ bei je konstantem PP wie folgt (Tabelle 17):

Tabelle 17: CSMP-Simulation der CVR als Funktion des $PaCO_2$ bei den drei willkürlich herausgenommenen Perfusionsdrucken von 30,80 und 180 mmHg (Einheiten wie im Text).

$PaCO_2$	PP	CVR	PP	CVR	PP	CVR
15	80	2,40	180	5,40	30	0,90
25	80	2,20	180	4,90	30	0,85
35	80	1,70	180	3,80	30	0,79
45	80	1,30	180	2,80	30	0,75
55	80	1,10	180	2,00	30	0,71
65	80	0,94	180	1,60	30	0,67
75	80	0,84	180	1,30	30	0,65
85	80	0,77	180	1,10	30	0,63
95	80	0,73	180	0,99	30	0,62
105	80	0,71	180	0,91	30	0,62
115	80	0,70	180	0,86	30	----

Im Vergleich mit einigen Werten, die der Literatur entnommen sind, ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 18):

Tabelle 18: Zerebraler Gefäßwiderstand als Funktion des $PaCO_2$ bei Normotonie. Vergleich von CSMP-Simulation und Experiment. (Einheiten wie im Text)

Literaturergebnisse					Simulationsergebnisse
CVR	SAP	PP	$PaCO_2$	Lit.	CVR-Simulation
2,27		80	26,6	156	2,3
2,30	86		27,0	156	
2,09			32,2	244	2,0
1,70	87		38,4	187,204	1,6
1,65	90		38,5	244	
1,10			52,0	120	1,1

Zusammenfassend gesagt, zeigt der zerebrale Gefäßwiderstand, errechnet als Quotient $\frac{PP}{CBF}$, in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ für je verschiedene Perfusionsdrucke, folgende Charakteristika:

1. Alle CVR-Maxima werden für die angegebenen Perfusionsdrucke bei $PaCO_2$-Werten um 15 mmHg erreicht (Abb. 28). Dies entspricht der Tatsache, daß hier der CBF seinem unteren Grenzwert zustrebt (15,58,82,120,204). Die Absolutwerte der CVR-Maxima schwanken zwischen 0,9 - 5,4 mmHg·100g·min/ml in Abhängigkeit vom vorliegenden Perfusionsdruck. Die niedrigen Maxima bei Hypotension erklären sich durch die vasodilatatorische Potenz der Hypotension. Entsprechend geht hier, wie oben ausgeführt, auch die CO_2-Sensibilität gegen Null.

2. Die Kurvenverläufe sind nicht linear. Die Steilstücke liegen im Bereich physiologischer CO_2-Drucke. Geringe CO_2-Druckänderungen rufen hier besonders starke gegenregulatorische Radius- bzw. Widerstandsveränderungen hervor. Einer CO_2-Druckzunahme folgt bekanntlich eine CVR-Abnahme mit der Folge erhöhten Stromzeit-Volumens, wodurch die Transportkapazität des Blutes für CO_2 erhöht wird. Dies hat zur Folge, daß der CO_2-Druck lokal absinkt, was gleichzeitig mit Widerstandszunahme einhergeht.

Der nichtlineare Verlauf entspricht, wie aus Tabelle 18 zu ersehen ist, den experimentellen Befunden. Die sehr gute Übereinstimmung der Modellergebnisse mit Versuchsergebnissen läßt sich auch durch die Semilogarithmische Auftragung der CVR-Kurven in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ nachweisen (Abb. 31).

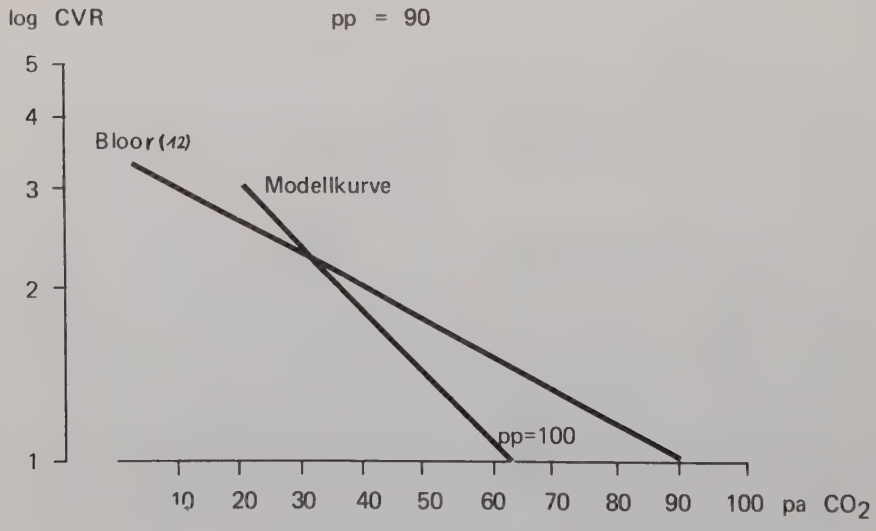


Abb. 31: Log CVR als Funktion von $PaCO_2$. Die Beziehung log CVR und $PaCO_2$ ist linear.

Die semilogarithmische Darstellung der CVR gegen den $PaCO_2$ ergibt eine Gerade mit negativer Steigung im Bereich von 25 - 55 mmHg $PaCO_2$ (12).

3. Die CVR-Minima unterscheiden sich geringfügig (CVR = 0,7 - 0,62). Dies erklärt sich durch den mäßigen Einfluß des Perfusionsdrucks bei extremer Hyperkapnie, so daß die fast maximale Vasodilatation, bedingt durch Hyperkapnie, durch hypertone Blutdruckwerte kaum vermindert wir. Bei hohem Perfusionsdruck und geringem zerebralen Gefäßwiderstand, erreicht die CO_2-Transportkapazität so ihr Maximum.

4. Das Verhalten der CVR-Werte bei hypotonen Perfusionsdrucken weist eine verminderte Gefäßreaktion bei CO_2-Druckänderung auf. So nimmt die CVR bei $PaCO_2$-Zunahme von 15 auf 55 mmHg nur um 50% ab, wenn im CSMP-Modell ein Perfusionsdruck von 40 mmHg vorliegt. Dagegen vermindert sich die CVR um 240%, wenn ein PP von 100 mmHg angenommen wird.

Tabelle 19: Verhalten der CVR im Simulationsmodell im Literaturvergleich bei hypotonen Perfusionsdrucken und raschen CO_2-Druckänderungen. Die Verminderung der CVR bei CO_2-Druckerhöhung wird in % der Ausgangs-CVR angegeben (Einheiten wie im Text)

CVR	SAP	PP	Autor	$PaCO_2$
- 70%	50		196	20 - 58*
-110%	50		190	
- 50%	50	40	CSMP	15 - 55*
- 95%	80		196	20 - 58
-110%	80	70	CSMP	15 - 55
-140%	110		196	20 - 58
-250%	110		190	
-240%	110	100	CSMP	15 - 55

* = 100%

Die verminderte CVR-Regulation bei hypotensiven Blutdrucken (Tabelle 19), wie sie im CSMP-Modell errechnet wird, steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von PAULSON (190).

Zusammenfassend gesagt, zeigen die Kurvenscharen $CVR = f(PaCO_2, PP)$ bei konstantem PP im Literaturvergleich eine gute Übereinstimmung, wobei auch hier die weiter oben dargelegten Einschränkungen bezüglich der Vergleichbarkeit der experimentellen Befunde zu beachten sind.

Die CSMP-Simulation dokumentiert durch die umfassende Darlegung der Charakteristik der CO_2-abhängigen Widerstandsregelung recht anschaulich die Anpassung der Hirndurchblutungsgröße entsprechend metabolischer Bedürfnisse über eine Gefäßquerschnittsänderung. Demgegenüber finden sich in experimentellen Arbeiten lediglich Teilaspekte der genannten Kurvenscharen.

2.6. Die maximalen CVR-Werte als Funktion vom Perfusionsdruck

Die bei hypokapnischen Verhältnissen maximal erreichbare CVR im Simulationsmodell nimmt wie oben dargestellt mit wachsenden Perfusionsdrucken höhere Werte an (Tabelle 20). Im folgenden soll die Art der Abhängigkeit der maximalen CVR-Werte vom Perfusionsdruck untersucht werden.

Tabelle 20: Maximale CVR-Werte als Funktion des PP (Einheiten wie im Text)

CVR_{max}	PP	$PaCO_2$
5,14	170	15
4,8	160	15
4,5	150	15
4,2	140	15
3,9	130	15
3,6	120	15
3,3	110	15
3,0	100	15

CVR_{max}	PP	$PaCO_2$
2,7	90	15
2,4	80	15
2,1	70	15
1,8	60	15
1,5	50	15
1,2	40	15
0,9	30	15
0,6	20	15

Die graphische Darstellung der maximal bei Hypokapnie von 15 mmHg $PaCO_2$ und konstanten Perfusionsdrucken erreichbaren CVR, zeigt eine lineare Beziehung von CVR_{max} und PP (Abb. 32).

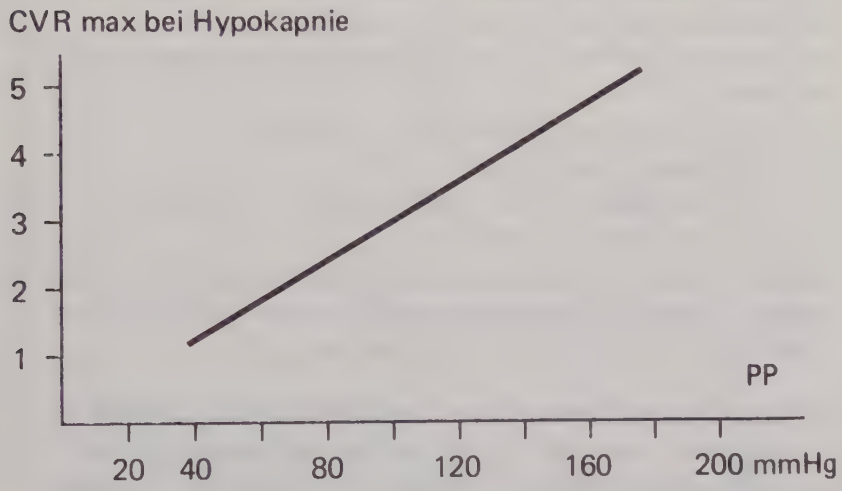


Abb. 32: Maximale CVR als Funktion vom Perfusionsdruck.

Die Gerade, die aus den Werten in Tabelle 20 errechnet wurde, hat eine Steigung von b = +0,6. In dem dargestellten Perfusionsdruckbereich von PP = 20 mmHg bis PP = 170 mmHg steigt die CVR auf das mehr als 8-fache. Die lineare Beziehung kann dadurch erklärt werden, daß bei extremer Hypokapnie ein konstanter minimaler Gefäßradius angenommen wird. Der Gefäßradius ist aber nicht absolut minimal. Weitere Perfusionsdrucksteigerung bewirkt über den

Autoregulationsmechanismus einen erheblichen Anstieg der CVR, wenn man CVR bei PP = 30 mmHg und CVR bei PP = 170 mmHg vergleicht. Dieses lineare Anwachsen der CVR entspricht dem nahezu linearen Verhalten der CVR als Funktion von PP, $PaCO_2$ bei $PaCO_2$ = k, wie es in Abb. 21 dargelegt wird.

Aufgrund dieser Überlegungen ergibt sich die Frage, ob der Einfluß der Hypertonie als Vasokonstriktion den der CO_2-Wirkung übertrifft. Diese Frage kann so beantwortet werden:

1. Die maximale CVR bei $PaCO_2$ = 40 mmHg ist 3,6 mmHg·100g·min/ml
2. Die maximale CVR bei Hypokapnie bei PP = 80 mmHg ist 2,4 mmHg·100g·min/ml.

Hieraus ergibt sich ein Überwiegen der vasokonstriktorischen Wirkung des Blutdrucks, wobei in Kombinationsfällen kein rein additives Verhältnis vorliegt.

2.7. Die Leitfähigkeit als Funktion vom $PaCO_2$ und PP

Im folgenden soll kurz das Verhalten der Leitfähigkeit im CSMP-Modell diskutiert werden. Dies dient der Vollständigkeit der Darstellung. Die Leitfähigkeit (L) nimmt mit wachsendem $PaCO_2$ nicht linear zu. Die Kurven für normotone Perfusionsdrucke besitzen eine S-förmige Gestalt mit Minima bei $PaCO_2$ = 15 mmHg und Maxima, die unter normotonen Perfusionsdrucken bei $PaCO_2$-Werten über 100 mmHg liegen. Bei hohen Perfusionsdrucken verlaufen die Kurven steiler, während die Anfangswerte jeweils mit steigenden Perfusionsdrucken niedriger werden.

Umgekehrt besitzen die Leitfähigkeiten bei extrem niedrigen Perfusionsdrucken bereits so hohe Ausgangswerte, daß eine Erhöhung des $PaCO_2$ von 15 mmHg auf 115 mmHg nur noch geringfügige Veränderungen der Leitfähigkeit zur Folge hat (Tabelle 21).

Tabelle 21: Leitfähigkeit (ml/mmHg·100g·min) in Abhängigkeit vom $PaCO_2$ (mmHg) und Perfusionsdruck (mmHg), bei drei willkürlich gewählten Perfusionsdrucken.

$PaCO_2$	PP	L	PP	L	PP	L
15	80	0,41	180	0,18	30	1,10
25	80	0,45	180	0,20	30	1,20
35	80	0,58	180	0,26	30	1,25
45	80	0,74	180	0,35	30	1,32
55	80	0,90	180	0,48	30	1,40
65	80	1,06	180	0,62	30	1,48
75	80	1,19	180	0,76	30	1,55
85	80	1,29	180	0,90	30	1,59
95	80	1,36	180	0,10	30	1,61
105	80	1,40	180	0,11	30	1,60
115	80	1,41	180	0,11	30	1,58

Die tabellarische Ordnung der Leitfähigkeitsmaxima bei Hyperkapnie, entsprechend den Werten maximaler Vasodilatation, in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck, zeigt, daß die maximale Leitfähigkeit bei Hyperkapnie durch Perfusionsdrucksteigerung noch vergrößert werden kann (Tabelle 22).

Tabelle 22: Maximale Leitfähigkeit als Funktion von PP und $PaCO_2$ (Einheiten wie in Tabelle 21).

L_{max}	PP	CO_2
1,67	20	95
1,64	25	95
1,61	30	95
1,57	40	105
1,52	50	105
1,48	60	115
1,45	70	115

Leitfähigkeitsmaxima und PP besitzen eine lineare Beziehung (Erklärung s. unter 2.6.).

Die graphische Darstellung von spezifischer CO_2-Reaktivität als Funktion der Leitfähigkeit,wie bei ACKERMANN et al. (1) angegeben, würde eine ähnliche positive Korrelation ergeben. Dies deutet darauf hin, daß bei Personen mit hohem Blutdruck und geringer Leitfähigkeit in der Folge die effektive CO_2-Reaktivität eingeschränkt ist.

F ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein mathematisches Modell der zerebralen Hämodynamik vorgestellt.

Die folgenden hämodynamischen Beziehungen werden dem Modell zugrundegelegt:
Die Hirndurchblutung (CBF) ist eine Funktion des Perfusionsdrucks (PP) und des lokal an den Widerstandsgefäßen wirksamen PCO_2-Drucks (PCO_2). Der Perfusionsdruck ist durch die Differenz von mittlerem arteriellem Systemdruck (SAP) und pialem Venendruck (PV) gegeben. Der Druck der dünnwandigen pialen Venen ist eine lineare Funktion des Liquordrucks (PCSF). Da letzterer unter physiologischen Bedingungen dem intrakraniellen Druck (ICP) gleichzusetzen ist, wird der Perfusionsdruck hier als Differenz von mittlerem arteriellem Systemdruck und intrakraniellem Druck aufgefaßt. Der perivaskuläre CO_2-Druck wirkt auf den Gefäßdurchmesser der zerebralen Widerstandsgefäße ein. Er ist eine Funktion der cerebral metabolic rate (CMR) und des CBF. Die Beziehung von Hirndurchblutung und Perfusionsdruck bezeichnet man wegen der Fähigkeit des Gehirns, trotz Veränderung des Perfusionsdrucks seine Durchblutung konstant zu halten, als Autoregulation. Es gibt jedoch eine untere Schwelle für den Perfusionsdruck, unterhalb derer die Hirndurchblutung passiv dem Perfusionsdruck folgt. Diese Autoregulationsschwelle ist eine Funktion des CO_2-Drucks, denn bei hohen CO_2-Drucken nimmt der CBF-Sollwert zu. Die Relation von CO_2 und CBF-Sollwert bzw. Autoregulationsschwelle wurde gefunden, indem eine Regressionsanalyse von in der Literatur gegebenen Werten vorgenommen wurde.

Zusammenfassend bestimmen also folgende Beziehungen die Hirndurchblutungsgröße:

$$CBF = f(PP, PCO_2)$$
$$PP = SAP - PV$$
$$PV = PCSF + k$$
$$PCO_2 = f(CMR, CBF)$$

Dabei wird vereinfachend angenommen, daß das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz Gültigkeit besitzt.

Mit Hilfe der gewonnenen Formelsammlung wurde das Verhalten der Hirndurchblutung bei Veränderungen des Perfusionsdrucks bzw. des CO_2-Drucks auf einem Digitalrechner simuliert. Als Simulationsprogramm wurde das Continuous-System-Modeling-Program benutzt. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Liegt der simulierte arterielle CO_2-Druck zwischen 20 und 90 mmHg, so führt eine Veränderung des PP zu Veränderungen des CBF, die in guter Übereinstimmung mit experimentellen Angaben aus der Literatur stehen. Dies gilt sowohl für den Shift der Autoregulationsschwelle bei CO_2-Druckzunahme zu höheren Perfusionsdrucken, als auch für das Autoregulationsniveau selbst.
2. Der unterste Wert der Hirndurchblutung wird bei Hypokapnie von 15 - 20 mmHg $PaCO_2$ mit 33 ml/100g·min erreicht.
3. Die Beziehung von CBF und $PaCO_2$ besitzt einen festen Maximalwert, der bei $PaCO_2$-Werten über 100 mmHg erreicht wird, wenn normotone Blutdrucke vorliegen. Bei Hypertonie wird dieser Maximalwert bereits bei niedrigeren CO_2-Drucken erreicht.
4. Der Einfluß des CO_2 auf die Hirndurchblutung steigt mit wachsendem Perfusionsdruck. So nimmt z.B. der CBF bei einem PP von 60 mmHg um 9,9 ml zu, wenn der arterielle CO_2-Druck von 35 mmHg auf 45 mmHg erhöht wird. Bei einem

Perfusionsdruck von 120 mmHg beträgt die Zunahme bereits 15,9 ml/100g·min.

5. Bei normotonen Blutdrucken ist der Einfluß des CO_2 auf die Hirndurchblutung am größten, wenn physiologische CO_2-Drucke vorliegen. Bei Hypertonie verlagert sich dieses Maximum zu höheren CO_2-Drucken. Das Verhältnis von maximaler CO_2-Empfindlichkeit des CBF und dem Perfusionsdruck ist zwischen Perfusionsdrucken von 30 und 80 mmHg linear und erreicht einen Grenzwert bei Perfusionsdrucken über 150 mmHg.

6. Der zerebrale Gefäßwiderstand nimmt mit wachsendem $PaCO_2$ nicht linear ab. Die durch Hypokapnie erreichbaren maximalen CVR-Werte sind umso größer, je höher der Perfusionsdruck ist. Das Verhältnis der durch Hyperkapnie maximal erreichbaren CVR-Werte und dem PP ist linear. Die maximale Vasokonstriktion bei Hypokapnie wird also durch Erhöhung des Perfusionsdrucks noch verstärkt. So ist z.B. die maximale CVR bei $PaCO_2$ = 40 mmHg und Hypotonie 3,6 mmHg·100g·min/ml. Die maximale CVR bei Hypokapnie und einem Perfusionsdruck von 80 mmHg ist 2,4 mmHg·100g·min/ml. Die vasokonstriktorische Wirkung des Blutdrucks überwiegt somit die vasokonstriktorische Wirkung der Hypokapnie.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKERMANN,R.H.;ZILKHA,E.;BULL,I.W.D.: The relationship of the CO_2 reactivity of cerebral vessels to blood pressure and mean resting blood flow. Neurology (Minneap.) 23 (1973) 21-26

2. AGNOLI,A;FIESCHI,C.;BOZZAO,L.: Autoregulation of cerebral blood flow; studies during drug-induced hypertension in normal subjects and in patients with cerebral vascular diseases. Circul. 38 (1968) 800-812

3. ALEXANDER,S.C.: Cerebral vascular response to $PaCO_2$ during halothane anesthesia in man. J.Appl.Physiol. 19 (1964) 561-565

4. ALEXANDER,S.C.;COHEN,P.J.;WOLLMANN,H.;SMITH,T.C.;Reivich,M.; VAN DER MOLEN,R.A.: Cerebral carbohydrate metabolism during hypocarbia in man. Anesthesiology 26 (1965) 624-632

5. BAUKNECHT,K.;NEF,W.: Digitale Simulation. Springer Verlag, Berlin/New York/Heidelberg 1971

6. BAYLISS,W.M.: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. J.Physiol.(Lond.) 28 (1902) 220-231

7. BEDFORD,T.H.B.: The effect of variations in the subarachnoid pressure on the venous pressure in the superior longitudinal sinus and the torcular of the dog. J.Physiol. 101 (1942) 362-368

8. BERNSMEIER,A.;SIEMONS,K.: Die Messung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode. Pflügers Arch. 258 (1953) 149-162

9. BETZ,E.: Die Wirkung von Kohlendioxydinhalationen auf die Durchblutung von Myokard, Gehirn, Skelettmuskulatur und Haut. Arch. Physik. Ther. 14 (1964) 53-60

10. BETZ,E.: Adaption of regional cerebral blood flow in animals exposed to chronic alterations of PO_2 and PCO_2. Acta Neurol.Scand. 41 suppl. 14 (1965) 121-128

11. BETZ,E.: Cerebral blood flow: its measurements and regulation. Physiol.Rev. 52 (1972) 595-630

12. BLOOR,B.M.;ASLI,R.P.;NUGENT,G.R.;MAJZOUB,H.S.: Relationship of cerebrovascular reactivity to degree of extracranial vascular occlusion.
Circ.Suppl.II (1966) 28-34

13. BRONK,D.W.;GESELL,R.: The regulation of respiration. X. Effects of carbon dioxide, sodium, bicarbonate and sodium carbonate on the carotid and femoral flow of blood.
Am.J.Physiol. 82 (1927) 170-174

14. BYROM,F.B.:The pathogenesis of hypertensive enzephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension. Experimental evidence from the hypertensive rat.
Lancet II (1954) 201-211

15. CANNON,J.L.: Estimation of cerebral blood flow and cerebral oxygen utilization from arterial carbon dioxide tension.
I. Development of a method, U.S.Naval School of Aviation Medicine.
Project No. NM 001 059.06.07,1952

16. CARLYLE,A.;GRAYSON,J.: Blood pressure and the regulation of brain blood flow.
J.Physiol. (Lond.) 127 (1955) 15-16

17. CARTER,A.B.;ATKINSON,J.R.: Cortical blood flow in controlled hypotension as measured by thermal diffusion.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 36 (1973) 906-913

18. CERVOS-NAVARRO,J.;MATAKAS,F.: Electron microscopic evidence for innervation of intracerebral arteries in the cat.
Neurology, Minneapolis 24 (1974) 282-286

19. CHOROBSKI,J.;PENFIELD,W.: Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata with observations of the pial and intracerebral vascular plexuses.
Arch.Neurol.Psychiat. 28 (1932) 1257-1289

20. CHU,Y.: Digital simulation.
McGraw-Hill,New York 1969

21. COLTON,J.S.;FRANKEL,H.M.: Cerebrovascular response to CO_2 during hyperthermia.
Am.J.Physiol. 223 (1972) 1041-1043

22. CORBETT,J.L.;EIDELMANN,B.H.;DEBARGE,O.: Modification of cerebral vasokonstriction with hyperventilation in normal man by thymoxamine.
Lancet II (1972) 461-463

23. COW,D.: Some reactions of surviving arteries. J.Physiol. 42 (1911) 125-143

24. D'ALECY,L.G.;FEIGL,E.O.: Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. Circul.Res. 31 (1972) 267-283

25. D'ALECY,L.G.: Sympathetic cerebral vasokonstriction blocked by adrenergic receptor antagonists. Stroke 4 (1973) 30-37

26. DESHMUKH,V.D.;HARPER,A.M.;ROWAN,J.O.: Studies on neurogenic control of the cerebral circulation. Eur.Neurol. 6 (1971) 166-174

27. DONATH,T.: Monoaminergic innervation of extra- and intracerebral vessels. Acta Morphol.Acad.Sci.Hung. 16 (1968) 285-293

28. DUMKE,P.R.;SCHMIDT,C.F.: Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macacque monkey. Am.J.Physiol. 138 (1943) 421-423

29. EDVINSSON,L;OWMAN,CH.;WEST,K.A.: Changes in cerebral blood volume of mice at various time periods after superior cervical sympathectomy. Acta Physiol.Scand. 82 (1971) 521-526

30. EDVINSSON,L.;OWMAN,CH.;WEST,K.A: Intracranial pressure in conscious rabbits after decentralization of the superior cervical sympathetic ganglia. Acta Physiol.Scand. 85 (1972) 193-200

31. EKLÖF,B.; INGVAR,D.H.;KAGSTRÖM,E.: Persistence of cerebral blood flow autoregulation following chronic bilateral cervical sympathectomy in the monkey. Acta Physiol.Scand. 82 (1971) 172-176

32. EKSTRÖM-JODAL,B.;HÄGGENDAL,E.;NILSSON,N.J.;NORBÄCK,B: Changes of the transmural pressure, the probable stimulus to cerebral blood flow autoregulation. In: Cerebral blood flow.Eds.: Brock,M;Fieschi,C; Ingvar,D.H.;Lassen,N.A.;Schürmann,K..Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1969, 189-193

33. EKSTRÖM-JODAL,B.: On the relationship between blood pressure and blood flow in the canine brain with particular regard to the mechanism responsible for cerebral blood flow autoregulation. Acta Physiol.Scand.Suppl. 350 (1970) 5-28

34. EKSTRÖM-JODAL,B.;HÄGGENDAL,E.;LINDER,L.T.E.;NILSSON,N.J.: Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. Europ.Neurol. 6 (1971) 6-10

35. FALCK,B.;MCHEDLISHIVILI,G.I.;OWMAN,Ch.: Histochemical demonstrations of adrenergic nerves in cortexpia of rabbit. Acta Pharmacol.Toxicol. 23 (1965) 133-142

36. FALCK,B.;NIELSON,K.C.;OWMAN,Ch.: Adrenergic innervation of the pial circulation. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 22 suppl 102 (1968)6:B

37. FANG,H.C.H.: Cerebral arterial innervations in man. Arch. Neurol. 4 (1961) 651-656

38. FIESCHI,C.;AGNOLI,A.;BATTISTINI,N.: Derangement of regional cerebral blood flow and its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. Neurology 18 (1968) 1166-1169

39. FINNERTY, F.A.jr.;WITKIN,L.;FAZEKAS,J.F.: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. J.Clin.Invest. 33 (1954) 1227-1232

40. FINNERTY,F.A.jr.;GUILLAUDEU,R.L.;FAZEKAS,J.F.: Cardiac and cerebral hemodynamics in drug induced postural collapse. Circul.Res. 5 (1957) 34-39

41. FITCH,W.;FERGUSON,G.G.;SENGUPTA,D.;GARIBI,J.: Autoregulation of cerebral blood flow during controlled hypotension. In:Cerebral circulation and metabolism. Eds: Langfitt,T.W.;Mc.Henry,L.C.jr.;Reivich,M; Wollmann,H..Springer, Berlin/Heidelberg/New-York 18-21

42. FLOHR,H.W.;BROCK,M.;CHRIST,R.;HEIPERTZ,R.;PÖLL,W.: Arterial PCO_2 and blood flow in different parts of the central nervous system of the anesthesized cat. In: Cerebral blood flow. Eds: Brock,M.;Fieschi,C.;Ingvar,D.H.;Lassen,N.A.; Schürmann,K. Springer, Berlin/Heidelberg/New-York 1969,86-88

43. FOG,M.: Cerebral circulation. The reaction of the pial arteries to a fall of blood pressure. Arch. neurol.Psychiat.(Chic.) 37 (1937) 351-364

44. FOG,M.: The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. J.Neurol.Psychiat. 1 (1938) 187-197

45. FOG,M.: Cerebral circulation.II.Reactions of pial arteries to increase in blood pressure. Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.) 41 (1939) 260-268

46. FOLKOW,B.;LÖFRING,B.: The distensibility of the systemic resistence blood vessels. Acta Physiol.Scand. 38 (1956) 37-52

47. FOLKOW,B.: Description of the myogenic hypothesis. Circul.Res. 15 Suppl. 1 (1964) 279-287

48. FORBES,H.S.: Cerebral circulation. I. Observation and measurement of pial vessels. Arch.Neurol.Psychiat. 19 (1928) 751-761

49. FORBES,H.S.;WOLFF,H.G.: Cerebral circulation III. The vasomotor control of cerebral vessels. Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.) 19 (1928) 1057-1086

50. FORBES,H.S.;NASON,G.L.;WORTMAN,R.C.: Cerebral circulation IV. Vasodilation in the pia following stimulation of the vagus, aortic and carotid sinus nerve. Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 37 (1937) 334-350

51. FORNER,H.: CSMP-blockorientierte Sprachen zur digitalen Simulation dynamischer Systeme. IBM Nachrichten 18 (1968) 51-57

52. FRASER,R.A.;STEIN,B.M.;POOL,J.L.: Adrenergic blockade of hypocapnic cerebral arterial constriction. Stroke 2 (1971) 219-231

53. FUJISHIMA,M.;SCHEINBERG,P.;BASTO,R.: The relation between cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity to carbon dioxide. Stroke 2 (1971) 251-257

54. GÄNSHIRT,H.: Der Hirnkreislauf. Thieme, Stuttgart 1973

55. GIBBS,F.A.;GIBBS,E.L.;LENNOX,W.G.: Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases. Am.J.Physiol. 11 (1935) 557-560

56. GOTOH,F.;TAZAKI,Y.;MEYER,J.S.: Transport of gases through the brain and their extravascular vasomotor action. Exp.Neurol. 4 (1961) 48-58

57. GOTOH,F.;MEYER,J.S.;TOMITA,M.: Hydrogen method for determining cerebral blood flow in man. Arch.Neurol. 15 (1966) 549-559

58. GOTOH,F.;MURAMATSU,F.;FUKUUCHI,Y.: Dual control of cerebral circulation; separate sites of action in vascular tree in autoregulation and chemical control. Stroke 3 (1972) 141-156

59. GOTOH,F.;EBIHARA,S.I.;TOYODA,M.: Role of autonomic nervous system in autoregulation of human cerebral circulation. Europ.Neurol. 8 (1972) 203-207

60. GOTOH,F.;MURAMATSU,F.;FUKUUCHI,Y.: Dual control of cerebral circulation; separate site of action in vascular tree in autoregulation and chemical control (abstract). Stroke 4 (1973) 327-328

61. GOTTSTEIN,U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen Hüthig, Heidelberg 1962

62. GOTTSTEIN,U.;BERNSMEIER,A.;SEDLMEYER,J.: Der Kohlehydratstoffwechsel des menschlichen Gehirns. I. Untersuchungen mit substratspezifischen enzymatischen Methoden bei normaler Hirndurchblutung. Klin.Wschr. 41 (1963) 943-948

63. GOTTSTEIN,U.: Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs. Med. Welt 15 (1965) 715-726

64. GOTTSTEIN,U.;HELD,K.: Effekt der Hämodilution nach intravenöser Infusion von niedermolekularen Dextranen auf die Hirnzirkulation des Menschen. Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 522-526

65. GOTTSTEIN,U.: Interne Therapie der Alternsprozesse des Gehirns und seiner Gefäße. Wien.Klin.Wschr. 81 (1969) 441-446

66. GREEN,H.D.;RAPELA,C.E.;CONRAD,M.C.: Resistance (conductance) and capacitance phenomena in vascular beds. In: Handbook of Physiology, Section 2, Circulation II. Am.Physiological Society, Washington, D.C., 1963, 935-960

67. GREENFIELD,J.D.;TINDALL,G.T.: Effect of acute increase in intracranial pressure on blood flow in the internal carotid artery of man.
J.Clin.Invest. 44 (1965) 1343-1351

68. GRUBB,R.L.,jr.;PHELPS,M.E.;RAICHLE,M.E.: The effects of arterial blood pressure on the regional cerebral blood flow by X-ray fluorescence.
Stroke 4 (1973) 390-399

69. GRUBB,R.L.;HERNANDEZ-PÉREZ,M.J.;RAICHLE,M.E.;PHELPS, M.E.jr: The effects of iodinated contrast agents on autoregulation of cerebral blood flow.
Stroke 5 (1974) 155-160

70. GRUBB,R.L.;RAICHLE,M.E.;EICHLING,J.O.;TER-POGOSSIAN,M.M.: The effect of changes in PaCO2 on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time.
Stroke 5 (1975) 630-639

71. GURDIJAN,E.S.;WEBSTER,J.E.;STONE,W.E.: Relation of cerebral arteriovenous difference in oxygen content to arterial carbon dioxide tension;a study of factors influencing vascular caliber;preliminary report.
Am.J.Physiol. 155 (1948) 191-194

72. GURDJAN,E.S.;WEBSTER,J.E.;MARTINI,F.A.;THOMAS,L.M.: Cinephotomicrography of the pial circulation.
Amer.Arch.Neurol.Psych. 80 (1958) 418-435

73. HÄGGENDAL,E.: Blood flow autoregulation of the cerebral grey matter with comments on its mechanism.
Acta Neurol.Scand. 41 suppl. 14 (1965) 104-110

74. HÄGGENDAL,E.;JOHANSSON,B.: Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs.
Acta Physiol.Scand. 66 suppl. 258 (1965) 27-53

75. HÄGGENDAL,E.;LÖFGREN,J.;NILSSON,N.J.: Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs.
Acta Physiol.Scand. 79 (1970) 262-271

76. HÄGGENDAL,E.;LÖFGREN,J.;NILSSON,N.J.;ZWETNOW,N.N.: Effects of experimental short term variations in cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs.
Acta Physiol.Scand. 79 (1970) 262-271

77. HÄGGENDAL,E.;JOHANSSON,B.: On the pathophysiology of the increased cerebrovascular permeability in acute hypertension in cats. Acta Neurol.Scand. 48 (1972) 265-270

78. HÄGGENDAL,E.;JOHANSSON,B.: Effect of increased intravascular pressure on the blood brain barrier to protein in dogs. Acta Neurol.Scand. 48 (1972) 271-275

79. HARPER,A.M.: The inter-relationship between $PaCO_2$ and blood pressure in the regulation of blood flow through the cerebral cortex. Acta Neurol.Scand. 41 suppl. 14 (1965) 94-95

80. HARPER,A.M.: Physiology of cerebral blood flow. Brit.J.Anaesth. 37 (1965) 225-235

81. HARPER,A.M.: The inter-relationship between $PaCO_2$ and blood pressure in the regulation of blood flow through the cerebral cortex. In: Regional cerebral blood flow. An International Symposium. Eds: Ingvar,D.H., Lassen,N.A..Munsgaard, Copenhagen 1965,33-37

82. HARPER,A.M.;GLASS,H.J.: Effects of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 28 (1965) 449-452

83. HARPER,A.M.;DESMUKH,V.D.;ROWAN,J.O.: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Circul.Res. 19 (1966) 726-738

84. HARPER,A.M.: Autoregulation of cerebral blood flow: influence of arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 29 (1966) 398-403

85. HARPER,A.M.;HÄGGENDAL,E.: Discussion and comments on autoregulation. Scand.J.Lab.Clin.Invest.suppl. 102, V-K (1968)

86. HARPER.A.M.;DESMUKH,V.D.;ROWAN,J.O.: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch.Neurol. 27 (1972) 1-6

87. HEBERER,G.;RAU,G.;SCHOOP,W.: Angiologie. Georg Thieme, Stuttgart 1974, 473-474

88. HEDGES,T.R.;WEINSTEIN,J.D.: Cerebrovascular responses to increased intracranial pressure. J.Neurosurg. 21 (1964) 292-297

89. HERNANDÉZ-PEREZ,M.J.;ERICKSON,H.H.: Autonomic control of cerebral blood flow and autoregulation (abstract). Stroke 4 (1973) 370-371

90. HERNANDÉZ-PEREZ,M.J.;RAICHLE,M.E.;STONE,H.L.: The role of the peripheral sympathetic nervous system in cerebral blood flow autoregulation. Stroke 6 (1975) 284-298

91. HERRSCHAFT,H.;SCHMIDT,H.: Die quantitative Messung der örtlichen Hirndurchblutung in Allgemeinnarkose unter Normo-,Hypo- und Hypercapnie. Anaesthesist 22 (1973) 443-456

92. HIMWICH,W.A.,CLARK,M.E.: Simulation of flow and pressure distributions in the circle of Willis. In: Pathology of cerebral microcirculation. Eds.: J.Cervós-Navarro, F.Matakas, N.Grcevic, A.G. Waltz. De Gruyter, Berlin,New York 1974, 140-152

93. HIRSCH,H.;KÖRNER,K.: Über die Druck-Durchblutungsrelation der Gehirngefäße. Pflügers Arch.Ges.Physiol. 280 (1964) 316-325

94. HØEDT-RASMUSSEN,K.;SVEINSDOTTIR,E.;LASSEN,N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. Circul.Res. 18 (1966) 237-247

95. HØEDT-RASMUSSEN,K.;SKINHØJ,E.;PAULSON,O.B.;EWALD,J.; BJERRUM,J.K.;FAHRENKRUG,A.;LASSEN,N.A.: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy. The luxury perfusion syndrome of brain tissue. Arch.Neurol. 17 (Chic.) (1967) 271-281

96. HOFFERBERTH,B.;MARTENS,B.;MATAKAS,F.: Die Verwendung der Polynomregression in Verbindung mit einem universellen Zeichenprogramm zur Auswertung von Versuchsergebnissen. EDV in Medizin und Biologie 3 (1975) 69-73

97. HOFFERBERTH,B.: Ein mathematisches Modell zur Simulation der Liquordynamik. Dissertation, Berlin 1975

98. HOYER,S.;HAMER,J.;ALBERTI,E;STOECKEL,H.;WEINHARDT,F.: Cerebral blood flow and metabolism with regard to autoregulation in cerebral perfusion pressure experiments. Cerebral Circulation and Metabolism. Eds.: Langfitt,T.W., McHenry,L.C.Jr., Reivich,M., Wollmann,H., Springer, Berlin/New York/Heidelberg 1975, 27-29

99. HUBER,P.;MEYER,J.S.;HAUDA,I.;ISHIKAWA,S.: Electromagnetic flowmeter study of carotid and vertebral blood flow during intracranial hypertension.
Acta Neurochir. 13 (1965) 38-63

100. IBM 1130 CSMP Application description.Form No. H20-0209-1, 1966

101. IBM 1130 continuous system modeling program (1130-CX-13X). Program reference manual H20-0282-2, 1968

102. IKEGAMI,A.: Experimental studies on cerebral hemodynamics under intracranial hypertension.
Brain Nerve 22 (1970) 19-32

103. INGVAR,D.H.;CRONQVIST,S.;EKBERG,R.;RISBERG,J.;HØEDT-RASMUSSEN,K.: Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter.
Acta Neurol.Scand.suppl. 14 (1965) 72-78

104. INGVAR,D.H.;LASSEN,N.A.;SIESJÖ,B.K.;SKINHØJ,E.: Cerebral blood flow and cerebrospinal fluid.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.Suppl. 22 (1968)102-110

105. ISHII,S.;TAKAGI,S.;SAKURADA,O.;CHIGASAKI,H.: The pressure relationship between the intracranial subarachnoid space and the superior sagittal sinus of the dog during changes in $paCO_2$, and cerebral perfusion pressure.
In: Intracranial Pressure II. Eds.: Lundberg, N., Pontén,U., Brock,M.
Springer, Berlin/New York/Heidelberg, 1975

106. IWAYAMA,T.;FURNESS,I.B.;BURNSTOCK,G.: Dual adrenergic and cholinergic innervation of the cerebral arteries in the rat. An ultra structural study.
Circul.Res. 26 (1970) 635-646

107. JACKSON,R.T.;CLAIRMONT,A.D.;POLLOCK,R.A.: The effect of carbon dioxide inhalation on cerebral blood flow: A two hour duration study in dogs with microspheres.
Stroke 5 (1974) 344-349

108. JAMES,I.M.;MILLAR,R.A.;PURVES,M.J.: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon.
Circul.Res. 25 (1969) 77-93

109. JENETT,W.B.;ROWAN,J.O.;HARPER,A.M.;JOHNSTON,J.H.;MILLER, J.D.;DESHMUKH,V.D.: Perfusion pressure and cerebral blood flow.
In: brain and blood flow. Ed.: Ross Russell
Pitman, London 1971, 298-300

110. JENTSCH,W.: Digitale Simulation kontinuierlicher Systeme. Oldenbourg Verlag, München/Wien 1969

111. JOHANSSON,B.;LI,C.L.;OLSSON,Y.;KLATZO,I.: Effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. Acta Neuropathol. (Berl.) 16 (1970) 117-124

112. JOHNSTON,I.H.;ROWAN,J.O.;HARPER,A.M.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. II. Supratentorial and infratentorial mass lesions in primates. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 36 (1973) 161-170

113. KANZOW,E.;DIECKHOFF,D.: On the location of the vascular resistence in the cerebral circulation. In: cerebral blood flow. Eds.: Brock,M., Fieschi, C., Ingvar, D.H., Lassen, N.A., Schürmann, K. Springer, Berlin 1969, 96-97

114. KAJIKAWA,H.: Fluorescence histochemical studies on the distribution of adrenergic nerve fibers to intracranial blood vessels. Arch.Jap.Chir. 37 (1968) 473-482

115. KAWAMURA,J.;RENNELS,M.;NELSON,E.: The innervation of intracerebral arteries of the human brain. An electron microscopic study. AMNA. (1972) 15-17

116. KAWAMURA,J.;MEYER,J.S.;HIROMOTO,H.;AOYAGI,M.;HASHI,K.: Neurogenic control of cerebral blood flow in the baboon. Effects of alpha adrenergic blockade with phenoxybenzamine on cerebral autoregulation and vasomotor reactivity to changes in $PaCO_2$. Stroke 5 (1974) 747-757

117. KETY,S.S.;SCHMIDT,C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. Am.J.Physiol. 143 (1945) 53-66

118. KETY,S.S.;SCHMIDT,C.F.: The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output and blood pressure of normal young men. J.Clin.Invest. 25 (1946) 107-119

119. KETY,S.S.;SCHMIDT,C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. J.Clin.Invest. 27 (1948) 476-483

120. KETY,S.S.;SCHMIDT,C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbondioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men.
J.Clin.Invest. 27 (1948) 484-492

121. KETY,S.S.;SHENKIN,H.A.;SCHMIDT,C.F.: The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man.
J.Clin.Invest. 27 (1948) 493-499

122. KING,B.D.;SOKOLOFF,L.;WECHSLER,R.: The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man.
J.Clin.Invest. 31 (1952) 273-279

123. KLEINERMANN,J.;SANCETTA,S.M.;HACKEL,D.B.: Effects of high spinal anasthesia on cerebral circulation and metabolism in man.
J.Clin.Invest. 37 (1958) 285-293

124. KOBAYASHI,S.;WALTZ,A.G.;RHOTON,A.L.,Jr.: Effects of stimulation of cervical sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity.
Neurology 21 (1971) 297-302

125. KOGURE,K.;SCHEINBERG,P.;FUJISHIMA,M.;BUSTE,R.;REINMUTH, O.M.: Effects of hypoxia on cerebral autoregulation.
Am.J.Physiol. 219 (1970) 1393-1396

126. KROG,J.: A comparative study of the effect of cervical sympathetic stimulation on cerebral blood flow.
Medical Res.Found. of Christian Plesner, Oslo (1964)

127. LANG,K.;ZIMMER,R.: Neurogenic control of cerebral blood flow.
Exp.Neurol. 43 (1974) 143-161

128. LAMBERTSON,C.J.;OWEN,S.G.;WENDEL,H.;STROUD,M.W.;LURIE, A.A.;LOCHNER,W.;CLARK,G.F.: Respiratory and cerebral circulatory control during exercise at 2.1 and 2.0 atmospheres inspired PO_2.
J.Appl.Physiol. 14 (1959) 966-982

129. LANGFITT,T.W.;KASSELL,N.F.;WEINSTEIN,J.D.: Cerebral blood flow with intracranial hypertension.
Neurol. (Minneap.) 15 (1965) 761-773

130. LANGFITT,T.W.;WEINSTEIN,J.D.;KASSELL,N.F.: Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension. I. Dural sinus pressures.
Acta Neurochir. 15 (1966) 212-222

131. LANGFITT,T.W.;KASSELL,N.F.: A neurogenic factor in the control of the cerebral circulation.
In: Blood flow through organs and tissues.
Eds.: Bain,W.H., Harper,A.M.
Livingstone, Edinburgh 1968

132. LANGFITT,T.W.: Increased intracranial pressure.
In: Neurology surgery 1. Ed.: Youmans,J.R.,
W.B.Saunders Company, Philadelphia/London/
Toronto 1973, 443-495

133. LANGFITT,T.W.: Cerebral circulation and metabolism.
Summary of the international symposium.
J.Neurosurg. 40 (1974) 561-575

134. LASSEN,N.A.;MUNCK,O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton.
Acta Physiol.Scand. 33 (1955) 30-49

135. LASSEN,N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.
Physiol.Rev. 39 (1959) 183-238

136. LASSEN,N.A.;FEINBERG,I.;LANE,M.H.: Bilateral studies of cerebral oxygen uptake in young and aged normal subjects and in patients with organic dementia.
J.Clin.Invest. 39 (1960) 491-500

137. LASSEN,N.A.;INGVAR,D.H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85.
Experientia 17 (1961) 42-43

138. LASSEN,N.A.: Autoregulation of cerebral blood flow.
Circul.Res. 15, suppl. 1 (1964) 201-204

139. LASSEN,N.A.: Brain extracellular pH: the main factor controlling cerebral blood flow.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 22 (1968) 247-251

140. LASSEN,N.A.;PALVÖLGYI,R.: Cerebral steal during hypercapnia and the inverse reaction during hypocapnia observed by the 133-Xenon technique in man.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 22 suppl. 102 (1968)
XIII: D.

141. LASSEN,N.A.;PAULSON,O.B.: Partial cerebral vasoparalysis in patients with apoplexy: dissociation between carbon dioxide responsiveness and autoregulation. In: Cerebral Blood Flow. Eds.:
Brock,M., Fieschi,C., Ingvar,P.H., Lassen,N.A.,
Schürmann,K.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1969,
117-119

142. LASSEN,N.A.;AGNOLI,A.: The upper limit of autoregulation of cerebral blood flow on the pathogenesis of hypertensive encephalopathy
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 30 (1972) 113-116

143. LENCH,S.;RAIMANN,C.;GLICK,G.: Evidence for the direct effect of adrenergic drugs on the cerebral vascular bed of the unasthetized goat.
Stroke 4 (1973) 50-56

144. LENNOX,W.G.;GIBBS,E.L.: The blood flow in brain and the leg of man, and the changes induced by alteration of blood gases.
J.Clin.Invest. 11 (1932) 1155-1161

145. LEWIS,B.M.;SOKOLOFF,L.;WECHSLER,R.L.,WENTZ,W.B.;KETY, S.S.: A method for continuous measurement of cerebral blood flow in man by means of radioactive krypton (Kr-79).
J.Clin.Invest. 39 (1960) 707-716

146. LEWIS,H,P.;McLAURIN,R.L.: Cerebral blood flow in increased intracranial pressure produced by increased cerebrospinal fluid volume, intracranial mass and cerebral edema. In: Intracranial Pressure.
Eds.: Brock,M., Dietz,H.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1972, 160-164

147. LOWE,R.F.;GILBOE,D.D.: Demonstration of alpha and beta adrenergic receptors in canine cerebral vasculature.
Stroke 2 (1971) 193-200

148. LOWELL,H.M.;BLOOR,B.M.: The effect of increased intracranial pressure on cerebrovascular hemodynamics.
J.Neurosurg. 34 (1970) 760-769

149. LUDWIGS,N.;SCHNEIDER,M.: Über den Einfluß des Halssympathikus auf die Hirndurchblutung.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 259 (1954) 43-55

150. MATAKAS,F.;LEIPERT,M.;FRANKE,J.: Cerebral blood flow during increased subarachnoid pressure.
Acta Neurochir. 25 (1971) 19-36

151. MATAKAS,F.;WAECHTER, R.v.;KNÜPLING,R.;POTOLICHIO, S.J.,Jr.: Increase in cerebral perfusion pressure by arterial hypertension in brain swelling.
J.Neurosur. 42 (1975) 282-289

152. MATAKAS,F.;EIBS,G.;CUYPERS,J.: Effects of systemic arterial blood pressure on cerebral blood flow in intracranial hypertension.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 38 (1975) 1206-1210

153. MARTINS,A.N.;KOBRINE,A.I.;DOYLE,T.F.: Total cerebral blood flow in the monkey measured by hydrogen clearance. Stroke 5 (1974) 512-517

154. MARTINS,A.N.;KOBRINE,A.I.;LARSEN,D.F.: Pressure in the sagittal sinus during intracranial hypertension. J.Neurosurg. 40 (1974) 603-608

155. McCALL,M.L.: Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy; observations on the effect of veratrum viride and apresoline (1-hydrazinophtalazine) Am.J.Obst. 66 (1953) 1015-1030

156. McHENRY,L.C.,jr.;SLOCUM,H.C.;BIVENS,H.E.;MAYES,H.A.; HAYES,G.J.: Hyperventilation in awake and anesthetized man. Effects on cerebral blood flow and cerebral metabolism. Arch.Neurol.(Chic.) 12 (1965) 270-277

157. McHENRY,L.C.,jr.;JAFFE,M.E.;GOLDBERG,H.I.: Regional cerebral blood flow measurement with small probes. 1. Evaluation of the method. Neurology 19 (1969) 1198-1206

158. McHENRY,L.C.,jr.;WEST,J.W.;COOPER,E.S.;GOLDBERG,H.I.; JAFFE,M.E.: Cerebral autoregulation in man. Stroke 5 (1974) 695-706

159. MCHEDLISHVILI,G.I.;NIKOLAISHVILI,L.S.: Evidence of a cholinergic nervous mechanism mediating the autoregulatory dilatation of the cerebral blood vessels. Pflügers Arch. 315 (1970) 27-37

160. McNAUGHTON,F.L.: The innervation of the intracranial blood vessels and dural sinuses. A.Res.Nerv.Dis.Proc. 18.(1937) 178-181

161. MEYER,J.S.;FANG,H.C.;DENNY-BROWN,D.: Polarographic study of cerebral collateral circulation. Arch.Neurol.Psychiat. 72 (1954) 296-312

162. MEYER,J.S.;DENNY-BROWN,D.: The collateral circulation. Neurology 7 (1957) 447-458

163. MEYER,J.S.;GOTOH,F.;AKIYAMA,M.;YOSHITAKE,S.: Monitoring cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism. Analysis of cerebral metabolic disorder in stroke and some therapeutic trials in human volonteers. Circul. 36 (1967) 197-211

164. MEYER,J.S.;YOSHIDA,K.;SAKAMOTO,K.: Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flowmeters.
Neurology 17 (1967) 638-648

165. MEYER,J.S.;SHIMAZU,K.;OKAMOTO,S.: Effects of alpha adrenergic blockade on autoregulation and chemical vasomotor control of cerebral blood flow.
Stroke 4 (1973) 187-200

166. MEYER,J.S.;SHIMAZU,K.;FUKUUCHI,Y: Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome).
Neurology 23 (1973) 266-273

167. MEYER,J.S.;OKAMOTO,S.;SARI,A.;KOTO,A.;ITOH,Y.; ERICSSON,A.D.: Effects of beta-adrenergic blockade on cerebral autoregulation and chemical vasomotor control in patients with stroke.
Stroke 5 (1974) 167-179

168. MEYER,J.S.;OKAMOTO,S.;SHIMAZU,K.;KOTO,A.;OHUCHI,T.; SARI,A.;ERICSSON,A.D.:
Cerebral metabolic changes during treatment of subacute cerebral infarction by alpha and beta-adrenergic blockade with phenoxybenzamine and propanolol.
Stroke 5 (1974) 180-195

169. MILLERJ.D.;STANEK,A.E.;LANGFITT,T.W.: Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension.
Progr.Brain Res. (1971) 411-432

170. MILLER,J.D.;STANEK,A.E.;LANGFITT,T.W.: A comparison of autoregulation to changes in intracranial and arterial pressure in same preparation.
Europ.Neurol. 6 (1971) 34-38

171. MOSKALENKO,Y.E.;DEMCHENKO,I.T.;KRIVCHENKO,A.I.;FEDULOVA, I.P.: Dynamics and control mechanism in maintenance of regional cerebral blood flow.
Stroke 5 (1974) 461-469

172. MOYER,J.H.;MILLER,S.J.;TASHNEK,A.B.;SNYDER,H.;BOWMAN,R.O.: Malignant hypertension and hypertensive enzephalopathy; cerebral hemodynamic studies and therapeutic response to continous infusion of intravenous veriloid.
Am.J.Med. 14 (1953) 175-183

173. MOYER,J.H.;MILLER,S.J.;SNYDER,H.: Effect of increased jugular pressure on cerebral haemodynamics.
J.appl.Physiol. 7 (1954) 245-248

174. MOYER,J.H.;MORRIS,G.;SNYDER,H.;SMITH,C.P.: A comparison of the cerebral hemodynamic response to aramine and norepinephrine in the normotensive and hypotensive subjects.
Circul. 10 (1954) 265-270

175. MOYER,J.H.;MORRIS,G.;PONTIUS,R.;HERSHBERGER,R.: Effect of chlorpromazine on cerebral hemodynamics and cerebral oxygen metabolism in man.
Circul. 14 (1956) 380-385

176. NELSON,E.;TAKAYNAGI,T.;RENNELS,M.: The innervation of human intracranial arteries: a study by scanning and transmission electron microscopy.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 31 (1972) 526-534

177. NEMOTO,E.M.;SNYDER,J.V.;CAROLL,R.G.;MORITA,H.: Global ischemia in dogs: Cerebrovascular CO_2-reactivity and autoregulation.
Stroke 6 (1975) 425-432

178. NIELSON,K.C.;OWMAN,Ch.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat.
Brain Res. 6 (1967) 773-776

179. NOELL,W.;SCHNEIDER,M.: Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns IV: Die Rolle der Kohlensäure.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 247 (1944) 514-527

180. NOELL,W.;SCHNEIDER,M.: Zur Hämodynamik der Gehirndurchblutung bei Liquordrucksteigerungen.
Arch.f.Psych.u.Zeitschr.Neur. 180 (1944) 713-730

181. NOELL,W.;SCHNEIDER,M.: Quantitative Angaben über Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 250 (1948) 35-41

182. OBENCHAIN,T.G.;STERN,W.E.: Continuous pressure monitoring in experimental obstructive hydrocephalus I. The dynamics of acute ventricular obstruction.
Arch.Neurol. 29 (1973) 287-294

183. OLESEN,J.: Quantitative evaluation of normal and pathologic cerebral blood flow regulation to perfusion pressure. Changes in man.
Arch.Neurol. (Chic.) 28 (1973) 143-149

184. OWMAN,C.;FALCK,B.;MCHEDLISHVILI,G.I.: Adrenergic structures of the pial arteries and their connections with the cerebral cortex.
Fed.Proc. (Transl.suppl.) 25 (1966) 612-614

185. PASZTOR,E.;SYMON,L.;DORSCH,N.W.C.: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. Stroke 4 (1972) 556-557

186. PATTERSON,J.L.Jr.;HEYMAN,A.;NICHOLS,F.T.Jr.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in neurosyphilis. J.Clin.Invest. 29 (1950) 1327-1335

187. PATTERSON,J.L.Jr.;HEYMAN,A.;BATTEY,L.L.;FERGUSON,R.W.: Threshold of response of cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. J.Clin.Invest. 24 (1955) 1857-1864

188. PAULSON,O.B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. Neurology (Minneap.) 20 (1970) 63-77

189. PAULSON,O.B.;LASSEN,N.A.;SKINHØJ,E.: Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. Neurology (Minneap.) 20 (1970) 125-138

190. PAULSON,O.B.: Restoration of autoregulation by hypocapnia. In: Brain and blood flow. Ed.: Ross Russel,R.W. Pitman, London 1971, 313-321

191. PEERLESS,S.J.;YASARGIL,M.C.;KENDALL,M.J.: The adrenergic and cholinergic innervation ofthe cerebral blood vessels. In: Present limits of Neurosurgery.Proceedings of the fourth european congress of Neurosurgery. Eds.: Fusek,I., King,Z. Prague, Avicenum Czechoslovak Medical Press (1972) 199-202

192. PETRUK,K.C.;WEIR,B.K.;OVERTON,T.R.;MARRIOTT,M.R.;GRACE, M.G.: The effect of graded hypocapnia and hypercapnia on regional cerebral blood flow and cerebral vessel caliber in the Rhesus monkey: Study of cerebral hemodynamics following subarachnoid hemorrhage and traumatic internal carotid spasm. Stroke 5 (1974) 230-246

193. PHELPS,M.E.;GRUBB,R.L.Jr.;TER-POGOSSIAN,M.M.: Correlation between $PaCO_2$ and regional cerebral blood volume by X-ray fluorescence. J.Appl.Physiol. 35 (1973) 274-280

194. PIERCE,E.C.Jr.;LAMBERTSEN,C.J.;DEUTSCH,S.;CHASE,P.E.; LINDE,H.W.;DRIPPS,R.D.;PRICE,H.L.: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. J.Clin.Invest. 41 (1962) 1664-1671

195. PONTEN,U.;SIESJÖ,B.K.: Gradients of CO_2-tension in the brain.
Acta Physiol.Scand. 67 (1966) 129-140

196. POORVIN,D.W.;FRANKEL,H.M.: Effect of CO_2 on cerebrovascular autoregulation in hyperthermic dogs.
Am.J.Physiol. 226 (1974) 670-674

197. POSNER,J.B.: Newer techniques of cerebral blood flow measurement.
Stroke 3 (1972) 227-237

198. RAICHLE,M.E.;STONE,H.L.: Cerebral blood flow autoregulation and graded hypercapnia.
Europ.Neurol. 6 (1971) 1-5

199. RAICHLE,M.E.;POSNER,J.B.;PLUM,F.: Cerebral blood flow during and after hyperventilation.
Arch.Neurol. 23 (1970) 394-403

200. RAPELA,C.E.;MACHOWICZ,P.P.;FREEMAN,G.: Effect of CO_2 on autoregulation of cerebral blood flow.
Federation Proc. 22 (1963) 344-346

201. RAPELA,C.E.;GREEN,H.D.: Autoregulation of canine cerebral blood flow.
Circul.Res. 15 suppl. 1 (1964) 205-212

202. READ,D.J.C.;LEIGH,J.: Blood-brain tissue CO_2 relationships and ventilation during rebreathing.
J.Appl.Physiol. 23 (1)(1967) 53-70

203. RECHENBERG,P.: Die Simulation kontinuierlicher Prozesse mit Digitalrechnern.
Vieweg Verlag, Braunschweig 1972

204. REIVICH,M.: Arterial PCO_2 and cerebral hemodynamics.
Am.J.Physiol. 206 (1964) 25-35

205. ROWAN,J.O.;HARPER,A.M.;MILLER,J.D.;TEDESCHI,G.M.;JENNETT, W.B.: Relationship between volume flow and velocity in the cerebral circulation.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 33 (1970) 733-738

206. ROWAN,J.O.;JOHNSTON,I.H.;HARPER,A.M.;JENNETT,W.B.: Perfusion pressure in intracranial hypertension.
In: Intracranial Pressure. Eds.: Brock, M., Dietz,H.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1972,165-170

207. ROSENBLUM,W.I.: Cerebral microcirculation. A review emphasizing the interrelationship of local blood flow and neuronal function.
Angiology 16 (1965) 485-507

208. SATO,S.O.: An electron microscopic study on the innervation of the intracranial artery of the rat.
Am.J.Anat. 118 (1966) 873-889

209. SCHEINBERG,P.;STEAD,E.A.: The CBF in male subjects as measured by the nitrous oxide technique.Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization and peripheral resistence with observations of the effect of tilting and anxiety.
J.Clin.Invest. 27 (1948) 476-483

210. SCHMIDT,C.F.: The intrinsic regulation of the blood vessels of the medulla oblongata.
Am.J.Physiol. 108 (1936) 241-248

211. SCHNEIDER,M.: Die Physiologie der Hirndurchblutung.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 162 (1950) 113-139

212. SCHNEIDER,M.: Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forschg. 19 (1953) 1-26.

213. SEVERINGHAUS,J.W.;LASSEN,N.A.: Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO_2 in the regulation of cerebral blood flow.
Circul.Res. 20 (1967) 272-278

214. SEVERINGHAUS,J.W.;CHIODI,H.;EGER,W.: Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of low in chronic hypocapnia.
Circul.Res. 19 (1966) 274-282

215. SHALIT,M.N.;SHIMOJYO,S.;REINMUTH,O.M.: Carbon dioxide and cerebral circulatory control. I. The extravascular effect.
Arch.Neurol. (Chic.) 17 (1967) 298-303

216. SHALIT,M.N.;REINMUTH,O.M.;SHIMOJYO,S.;SCHEINBERG,P.: Carbon dioxide and cerebral circulatory control. II. The intravascular effect.
Arch.Neurol. (Chic.) 17 (1967) 337-341

217. SHALIT,M.N.;REINMUTH,O.M.;SHIMOJYO,S.;SCHEINBERG,P.: Carbon dioxide and cerebral circulatory control. III. The effect of brain stem lesions.
Arch.Neurol. (Chic.) 17 (1967) 342-353

218. SHALIT,M.N.;COTEV,S.: Interrelationship between blood pressure and regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension.
J.Neurosurg. 40 (1974) 594-602

219. SHAPIRO,W.;WASSERMANN,A.J.;PATTERSON,J.L.,jr.;RICHMOND, V.A.: Human cerebrovascular response time to elevation of arterial carbon dioxide tension. Arch.Neurol. (Chic.) 13 (1965) 130-138

220. SHAPIRO,W.;WASSERMANN,A.J.;PATTERSON,J.L.,jr.: Mechanisms and patterns of human cerebrovascular regulation after rapid changes in blood CO_2 tension. J.Clin.Invest. 45 (1966) 913-922

221. SHINOHARA,Y.;MEYER,J.S.;KITAMURA,A.;TOYODA,M.;TISUKE,R.: Measurement of cerebral hemispheric blood flow by intracarotid injection of hemispheric blood flow by intracarotid injection of hydrogen gas: Validitation of the method in the monkey. Circul.Res. 25 (1969) 735-745

222. SHULMAN,K.: Small artery and vein pressures in the sub-arachnoid space of the dog. J.Surg.Res. 5 (1965) 56-61

223. SHULMAN,K.;VERDIER,G.R.: Cerebral vascular resistence changes in response to cerebral spinal fluid pressure. Am.J.Physiol. 213 (1967) 1084-1088

224. SKINHØJ,E.: Regulation of cerebral blood flow as a single function of the interstitial pH in the brain. A hypothesis. Acta Neurol.Scand. 42 (1966) 604-607

225. SKINHØJ,E.;HOEDT-RASMUSSEN,K.;PAULSON,O.B.;LASSEN,N.A.: Regional cerebral blood flow and its autore-gulation in patients with focal cerebral ischemic attacks. Neurology (Minneap.) 20 (1970) 485-493

226. SKINHØJ,E.;STRANDGAARD,S.: Pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Lancet 1 (1973) 461-462

227. SÖDERBERG,U.;WECKMANN,N.: Changes in cerebral blood supply caused by changes in the pressure drop along arteries to the brain of the cat. Experientia 15 (1959) 346-348

228. SOKOLOFF,L.: Effects of carbon dioxide on cerebral circulation. Anaesthesiology 21 (1960) 664-673

229. STONE,H.L.;RAICHLE,M.E.;HERNANDEZ-PEREZ,M.J.: Sympathetic innervation and carbon dioxide sensitivity. In: Cerebral circulation and metabolism. Eds.: Langfitt,T.W., McHenry,L.C.,jr., Reivich,M. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1975,428-430

230. STONE,H.L.M.;RAICHLE,M.E.: The effect of sympathetic denervation on cerebral CO_2 sensitivity. Stroke 5 (1974) 13-18

231. STRANDGAARD,S.: The lower and upper limit for autoregulation of cerebral blood flow. Stroke 4 (1973) 323-325

232. STRANDGAARD,S.;OLESEN,J.;SKINHØJ,E.: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. Brit.Med.J. 2 (1973) 507-510

233. STRANDGAARD,S.;MACKENZIE,E.T.;SENGUPTA,J.;ROWAN,O.; LASSEN,N.A.;HARPER,A.M.: Upper limit of autoregulation of cerebral blood flow in the baboon. Circul.Res. 34 (1974) 435-440

234. STROMBERG,D.;FOX,J.R.: Pressures in the pial arterial microcirculation of the cat during changes in systemic arterial blood pressure. Circul.Res. 31 (1972) 237-239

235. SYMON,L.;HELD,K.;DORSCH,N.W.C.: On the myogenic nature of the autoregulation mechanism in the cerebral circulation. Europ.Neurol. 6 (1971) 11-18

236. SYMON,C.;HELD,K.;DORSCH,N.W.C.: A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. Stroke 4 (1973) 139-147

237. SYMON,L.;PASZTOR,E.;DORSCH,N.W.C.;BRANSTON,N.M.: Physiological responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by the method of hydrogen clearance. Stroke 4 (1973) 632-642

238. SYMON,L.;CROCKARD,H.A.;JUHASZ,J.: Some aspects of cerebrovascular resistence in raised intracranial pressure. An experimental study. In: Intracranial Pressure II. Eds.: Lundberg, N., Pontén,U., Brock,M. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1975

239. VOLLING,K.;LUECK,J.: Die längste Rutschbahn der Welt - berechnet mit einer CSMP-Simulation. IBM Nachrichten 216 (1973) 689-694

240. WAHL,M.;KUSCHINSKY,W.;BOSSE,O.: Effects of l-norepinephrine on the diameter of pial arterioles and arteries of the cat. Circul.Res. 31 (1973) 248-256

241. WAHL,M.;DEETJEN,P.;THURAU,K.;INGVAR,D.H.;LASSEN,N.A.: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 316 (1970) 152-163

242. WALTZ,A.G.: Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and nonischemic cerebral cortex: The phenomena of autoregulation and luxury perfusion.
Neurology 18 (1968) 613-621

243. WALTZ,A.G.;YAMAGUCHI,T.;REGLI,F.: Cerebral vascular reactivity after sympathetic denervation.
In: Brain and blood flow.Ed.: Russell,R.W.
Pitman, London (1971) 178-181

244. WASSERMANN,A.J.;PATTERSON,J.C.: The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension.
J.Clin.Invest. 40 (1961) 1297-1303

245. WEED,L.-H.;FLEXNER,L.B.: The relations of the intracranial pressures.
Am.J.Physiol. 105 (1933) 266-272

246. WHITE,J.C.;BROCKS,J.R.;GOLDTHWAIT,J.C.: Changes in brain volume and blood content after experimental concussion.
Ann.Surg. 118 (1943) 619-634

247. WHITE,J.C.: Nervous control of the cerebral vascular system.
Clin.Neurosurg. 9 (1967) 67-87

248. WILKINSON,I.M.S.;BULL,J.W.D.;Du BOULAY,G.H.;MARSHALL,J.; ROSS RUSSELL,R.W.;SYMON,L.: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 32 (1969) 367-378

249. WOLFF,H.G.;FORBES,H.S.: The cerebral circulation. V. Observations of the pial circulation during changes in intracranial pressure.
Arch.Neurol.Psychiat. 20 (1928) 1035-1047

250. WOLFF,H.G.: The cerebral circulation.
Physiol.Rev. 16 (1936) 545-596

251. WOLLMANN,H.: Cerebral circulation of man during halothane anesthesia.
Anesthesiology 25 (1964) 180-184

252. WOLLMANN,H.;SMITH,T.C.;STEPHEN,G.W.: Effects of extremes of respiratory and metabolic alcalosis on cerebral blood flow in man.
J.Appl.Physiol. 24 (1968) 60-65

253. WRIGHT,R.D.: Experimental observations on increased intracranial pressure.
Aust.New Z.J.Surg. 7 (1938) 215-235

254. WÜLLENWEBER,R.;GÖTT,U.;SZÁNTÓ,J.: Beobachtungen zur Regulation der Hirndurchblutung.
Acta Neurochir. 16 (1967) 137-153

255. WÜLLENWEBER,R.: First results of measurements of local spinal blood flow in man by means of heat clearance.
In: Blood flow through organs and tissues.
Eds.: Bain,W.H., Harper,A.M.
Livingstone, Edinburgh (1968) 176-180

256. WÜLLENWEBER,R.: Observations concerning autoregulation of cerebral blood flow in man.
Acta Neurol.Scand. 41 suppl. 14 (1965), 111-115

257. YADA,K.;NAKAWARA,Y.;TSURU,M.: Circulatory disturbance of the venous system during experimental intracranial hypertension.
J.Neurosurg. 39 (1973) 723-729

258. YAMAMOTO,Y.L.;PHILIPPS,K.M.;HODGE,C.P.: Microregional blood flow changes in experimental cerebral ischemia.
J.Neurosurg. 35 (1971) 155-166

259. YOSHIDA,K.;MEYER,J.S.;SAKAMOTO,K.;HAUDA,J.: Autoregulation of cerebral blood flow. Electromagnetic flow measurements during acute hypertension in the monkey.
Circul.Res. 19 (1966) 726-738

260. ZWETNOW,N.: Cerebral blood flow autoregulation of blood pressure and intracranial pressure variations.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 22 suppl. 102 (1968) V:A

261. ZWETNOW,N.: Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and on the energy metabolism of the brain. An experimental study.
Acta Physiol.Scand.suppl. 339 (1970) 1-31-

262. ZWETNOW,N.: Chairman's introduction: interrelations between ICP and blood circulation within the intracranial space.
In: Intracranial pressure II. Eds.: Lundberg,N., Pontén,U., Brock, M.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1975

Mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und Anleitung gilt an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr.med. F. Matakas.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr.med. J. Cervós-Navarro, Direktor des Instituts für Neuropathologie des Klinikums Steglitz, für seinen persönlichen Rat.

Herrn Prof. Dr. ing. P. Koeppe danke ich für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Benutzung der elektronischen Datenverarbeitungsanlage der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und physikalische Therapie im Klinikum Steglitz Berlin.

LEBENSLAUF

Am 12.5.1948 wurde ich, Emanuel Dolf Maria Fritschka, als Sohn des Dr.med. Josef Fritschka und seiner Frau Dr. Rita, geb. Schüßler, in Erlangen geboren und katholisch getauft.

Die Grundschule und das Gymnasium besuchte ich 1954 - 1968 in Bonn und Düsseldorf, wo ich am Staatl. Görres-gymnasium im Herbst 1968 das Abitur bestand.

An der Freien Universität Berlin studierte ich seit dem WS 1968 Philosophie und Psychologie und seit dem SS 1969 Humanmedizin. Im Sommer 1971 bestand ich das Physikum. Danach war ich studienbegleitend als Studentische Hilfskraft im Institut für Neuropathologie tätig und bildete mich gleichzeitig in der elektronischen Datenverarbeitung fort.

Am 27. August 1975 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Danach war ich 2 Monate als Medizinalassistent im Institut für Neuropathologie tätig und bin seit Dezember 1975 an der Medizinischen Klinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin beschäftigt.